



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Επίκουρος Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΙΡΩΝΗ

Διδακτορική Διατριβή

**" ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ (MMPs) -1 , -3 ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΚΑΙ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ
ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ "**

Υπό

ΜΑΡΙΑΣ ΠΕΥΚΙΑΝΑΚΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»
(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 παρ. 2)

**Η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή, όπως ορίστηκε στην 1^η/27-01-2010 ΓΣΕΣ
είναι η παρακάτω:**

- | | |
|---|--|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Δρ. Δημήτριος Χατζούλης
Ομ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ευαγγελία Τσιρώνη
Επίκουρος Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Δρ. Αλέξανδρος Παπαδημητρίου
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Δρ. Κωνσταντίνος Κάππας
Καθηγητής Ιατρικής Φυσιικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ασπασία Τσέζου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |

Στους γονείς μου,
Νίκο και Ζωή

Στους Δασκάλους μου,
Ευαγγελία Τσιρώνη, Επικ.Καθ. Οφθαλμολογίας
Μαρία Κοτούλα, Επιμ. Α΄ Οφθαλμολογίας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης είναι μια γενικευμένη διαταραχή της εξωκυττάριας ουσίας που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική άθροιση εξωκυττάριου υλικού σε οφθαλμικούς και άλλους ιστούς του σώματος αφ' ενός λόγω της υπερβολικής σύνθεσης αυτού του υλικού και αφ' ετέρου, της μη αποτελεσματικής αποικοδόμησής του από τους ιστούς.

Θεωρείται, σήμερα, ότι αποτελεί την πιο κοινή πρόδρομη κατάσταση για την ανάπτυξη γλαυκώματος με αποτέλεσμα η μελέτη του να έχει μεγάλο οικονομικό και κοινωνικό ενδιαφέρον δεδομένου ότι το γλαύκωμα αποτελεί σήμερα μία από τις κύριες αιτίες τύφλωσης.

Οι μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs) της θεμέλιας ουσίας αποτελούν τα τελευταία χρόνια πεδίο μελέτης λόγω της εμπλοκής τους στην αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης του κυττάρου και του συνδετικού ιστού, στη νεοαγγείωση και στην αγγειογένεση γενικότερα. Σε κυτταρικό επίπεδο η δράση των μεταλλοπρωτεασών συνίσταται στην αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των βασικών μεμβρανών καθώς και στην αναδιαμόρφωσή τους.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την πιθανή συμμετοχή συγκεκριμένων πολυμορφισμών της MMP1 και της MMP3, στην αιτιοπαθογένεια του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου και κατ'επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

Για τη συμβολή τους στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες:

Στον καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Δημήτριο Χατζούλη, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε το συγκεκριμένο θέμα για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Επίκουρο Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Τσιρώνη για τη σημαντική καθοδήγηση και ακαδημαϊκή επίβλεψη σε όλη τη διάρκεια της ειδικότητάς μου καθώς και για την αμέριστη βοήθειά της στην περαίωση της παρούσας μελέτης. Η καθοδήγησή της, η υποστήριξή της, η συμπαράστασή της και η πολύτιμη βοήθειά της συνέβαλλαν ουσιαστικά στην ομαλή

διεξαγωγή της διπλωματικής εργασίας. Οι εύστοχες συμβουλές της αλλά και η οξυδερκής κριτική ματιά της ήταν πολύτιμος οδηγός καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου, για τη συμμετοχή του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή και τη συνολική συμβολή του σε όλες τις πτυχές εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Η από μέρους του διάθεση απεριορίστου χρόνου για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ήταν καθοριστική για την επιτυχή περάτωση της παρούσας έρευνας.

Στην αναπληρώτρια καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, κ. Ασπασία Τσέζου, για την ουσιαστική και χωρίς φειδώ βοήθεια και στήριξή της στο εργαστηριακό μέρος της μελέτης. Επίσης υπήρξε σημαντικός αρωγός της προσπάθειάς μου, κάνοντας καίριες παρατηρήσεις και προτάσεις.

Στο λέκτορα Νευρολογίας, κ. Ευθύμιο Δαρδιώτη για την πολύτιμη βοήθεια του στη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων της μελέτης αυτής.

Ευχαριστώ, επίσης, τη γραμματέα του τομέα Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων κ. Κατερίνα Σατήρα, για την γραμματειακή υποστήριξη που με εξαίρετο ενδιαφέρον και προθυμία μου παρείχε

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αμέριστη συμπαράσταση που ακούραστα μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια, για τις αρχές που μου μετέδωσαν, για τους στόχους που με ενθάρρυναν να θέτω καθώς επίσης και για το ήθος που προσπάθησαν να μου εμφυσήσουν.

**" ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ (MMPs) -1 , -3 ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΚΑΙ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ
ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ "**

ΜΑΡΙΑ ΠΕΥΚΙΑΝΑΚΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2010

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Δημήτριος Χατζούλης**, Ομ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ευαγγελία Τσιρώνη**, Επικ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να διερευνήσουμε την πιθανή γενετική συσχέτιση της MMP-1 και της MMP-3 σε Έλληνες ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο (XFS), με (XFS/+G) ή χωρίς γλαύκωμα (XFS/-G).

Μέθοδος: Σύνολο από 182 ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, μεταξύ των οποίων οι 92 είχαν ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, καθώς και 214 υγιείς συμμετείχαν στη μελέτη μας. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά την ηλικία και το φύλο ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Οι πολυμορφισμοί της MMP1 -1607 1G/2G (rs1799750) και της MMP3 -1171 5A/6A (rs3025058) καθορίστηκαν με PCR/RFLP. Διαφορές στην κατανομή των αλληλόμορφων και των γονοτύπων αναλύθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα: Η κατανομή των γονοτύπων και των αλληλόμορφων στους πολυμορφισμούς της MMP1 και της MMP3 δεν είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ ατόμων με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, με ή χωρίς γλαύκωμα, και μαρτύρων. Εντούτοις, η αντίθεση αλληλίου για τον πολυμορφισμό της MMP1 έδειξε μία τάση για σημαντική συσχέτιση στα άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο χωρίς γλαύκωμα (XFS/-G): OR=1.47 (1.03-2.10), ενώ μετά τη διόρθωση για τις πολλαπλές συγκρίσεις, η σχέση έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσμα: Η μελέτη μας κατέδειξε κάποια ευρήματα για το πιθανό ρόλο του συγκεκριμένου πολυμορφισμού της MMP1 στην ανάπτυξη του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου στους Έλληνες ασθενείς

SUMMARY

Purpose: To investigate possible genetic association of matrix metalloproteinase-1 (MMP1) and matrix metalloproteinase-3 (MMP3) gene polymorphisms with exfoliation syndrome (XFS) with (XFS/+G) and without glaucoma (XFS/-G) in a cohort of Greek patients.

Methods: A total of 182 unrelated Greek patients with XFS, including 92 patients with XFG, and 214 unrelated age- and gender-matched controls were enrolled in the study. MMP1 -1607 1G/2G (rs1799750) and MMP3 -1171 5A/6A (rs3025058) polymorphisms were determined using standard PCR/RFLP methods. Differences in allele and genotype distributions were analyzed using logistic regression.

Results: The distribution of genotypes and alleles in MMP1 and MMP3 polymorphisms was not significantly different between cases with exfoliation syndrome, with or without glaucoma, and controls. However, the allele contrast for MMP1 variant showed a trend for significant association for XFS/-G: OR=1.47 (1.03-2.10), since after correction for multiple comparisons this association was no longer statistically significant.

Conclusions: Our study provided some evidence of a possible role of MMP1 variant in the development of exfoliation syndrome in Greek patients.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΩΝ	- 10 -
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	- 13 -
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	- 14 -
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΟΛΟΓΙΑ.....	- 17 -
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ-ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ.....	- 19 -
ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ	- 24 -
ΥΔΑΤΟΕΙΔΕΣ ΥΓΡΟ	- 27 -
ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	- 29 -
ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ -1 (ET-1).....	- 31 -
ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ	- 32 -
ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΗ ΥΛΙΚΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΣΗΣ.....	- 33 -
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ	- 35 -
Μορφολογικές μελέτες	- 35 -
In vitro μελέτες.....	- 36 -
Θεωρίες παθογένειας.....	- 36 -
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	- 37 -
Γενετικοί παράγοντες	- 38 -
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ	- 40 -
Φακός.....	- 40 -
Ίριδα.....	- 42 -
Κερατοειδής χιτώνας	- 44 -
Ζίννειος ζώνη και Ακτινωτό σώμα	- 46 -
Γωνία του προσθίου θαλάμου	- 46 -
Υαλοειδές και Αμφιβληστροειδής	- 47 -
Οπτικός δίσκος.....	- 48 -
ΣΥΝΟΔΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ.....	- 49 -
Διάσπαση του αιματο - υδατοειδούς φραγμού (BAB).....	- 49 -
Καταρράκτης	- 49 -
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	- 51 -
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	- 53 -
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ.....	- 54 -
Εξωκυττάριος χώρος.....	- 54 -
Δομή και ρόλος των Μεταλλοπρωτεϊνών	- 54 -
Ενεργοποίηση των προ-μεταλλοπρωτεϊνών	- 58 -
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ	- 59 -
ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ MMPs (TIMPs)	- 63 -
MMPs ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΣ.....	- 66 -
MMPs ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΣΗ	- 68 -

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	- 69 -
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	- 70 -
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	- 71 -
Ασθενείς	- 71 -
Απομόνωση DNA από ολικό περιφερικό αίμα.....	- 73 -
Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR)	- 76 -
Ανάλυση πολυμορφισμού μήκους περιοριστικών τμημάτων (RFLPs)	- 79 -
Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αгарόζης.....	- 80 -
ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ 1G/2G ΤΗΣ MMP-1,	
5A/6A ΤΗΣ MMP-3.....	- 82 -
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	- 85 -
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	- 86 -
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	- 91 -
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	- 97 -
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	- 98 -

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ **ΟΡΩΝ**

XFS :	Σύνδρομο Ψευδοαποφολίδωσης
YA:	Υλικό Ψευδοαποφολίδωσης
XFG:	Ψευδοαποφολιδωτικό Γλαύκωμα
ΠΓΑΓ:	Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας
MMP:	Μεταλλοπρωτεϊνάσες (Metalloproteinases)
TIMP:	Ιστικοί αναστολείς Μεταλλοπρωτεϊνών (Tissue inhibitors of metalloproteinases)
TGF-β1:	Μετασχηματίζων αυξητικός παράγοντας β1 (Transforming growth factor β1)
ET-1:	Ενδοθηλίνη 1
ELISA:	Enzyme-linked immuno-sorbent assay
ΕΟΠ:	Ενδοφθάλμια πίεση
PCR:	Αντίδραση της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια αποτελεί μια ομάδα διαταραχών η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, από απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων και των νευραξόνων του αμφιβληστροειδή που σε λειτουργικό επίπεδο έχει σαν αποτέλεσμα την έκπτωση του οπτικού πεδίου και από χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στην οπτική θηλή³²⁵.

Υπάρχουν 60 περίπου γνωστοί τύποι γλαυκώματος. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την πολυπαραγοντικότητα της νόσου (complex disease)^{326,327}, που έχει οδηγήσει και στην αναθεώρηση του ορισμού της και στην περιγραφή της πλέον ως «ομάδας νοσημάτων». Ομάδα νοσημάτων με πολυμορφία στο επίπεδο των κλινικών εκδηλώσεων, των διαφορετικών παραγόντων κινδύνου που συμμετέχουν με διαφορετική επίδραση στις επιμέρους κλινικές μορφές (π.χ. αγγειακοί παράγοντες στο γλαύκωμα φυσιολογικής ΕΟΠ), του διαφορετικού ρυθμού εξέλιξης, καθώς και της διαφορετικής απάντησης στην θεραπεία.

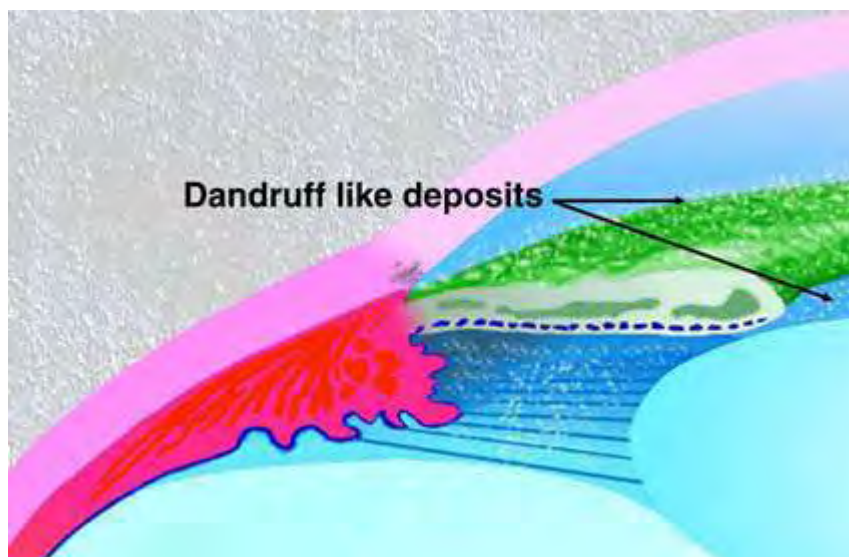
Η πολυμορφία αυτή, η οποία είναι απόρροια της επίδρασης πολλών διαφορετικών γονιδίων καθώς και περιβαλλοντικών παραγόντων, αντανακλάται στην ύπαρξη πολλαπλών φαινοτύπων του γλαυκώματος που δεν έχουν ακόμα σαφώς αποσαφηνισθεί.

Το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Lindberg το 1917 (μετάφραση στα αγγλικά το 1989)²⁸¹. Το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης είναι μια σχετιζόμενη με την ηλικία γενικευμένη διαταραχή της εξωκυττάριας ουσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από σύνθεση και προοδευτική συγκέντρωση ενός ινιδοειδούς υλικού. Χαρακτηρίζεται από υπερβολική σύνθεση και προοδευτική άθροιση εξωκυττάριου υλικού που ονομάζεται ψευδοαποφολιδωτικό υλικό και το οποίο δεν αποικοδομείται αλλά προοδευτικά αθροίζεται σε διάφορους ενδοφθάλμιους και εξοφθάλμιους ιστούς^{233,234,235,137}. Με βάση την πρόσφατη αναγνώριση των αθροίσεων των ινών ψευδοαποφολίδωσης με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο²⁵⁴, το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό παρατηρείται σε δείγματα δέρματος²⁷¹ και σε σπλαγχνικά όργανα²⁷². Οι παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις σε άλλα όργανα παραμένουν αδιευκρίνιστες.

Στον οφθαλμό, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης χαρακτηρίζεται κλινικά από:

- α) απόθεση λεπτού, λευκού, κοκκώδους υλικού στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού, συνήθως στο κορικό χείλος της ίριδας και στην πρόσθια επιφάνεια του φακού (εικόνα 1)
- β) απόθεση χρωστικής συνήθως στην ίριδα, στον πρόσθιο θάλαμο και τον κερατοειδή

Ένα συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης αναπτύσσουν κάθε χρόνο οφθαλμική υπέρταση και στη συνέχεια ανάπτυξη χρόνιου γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας, γνωστού ως ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα^{233,235}. Το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχει σοβαρότερη κλινική πορεία και χειρότερη πρόγνωση από το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας^{236,138}. Στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα υπάρχει σημαντικά υψηλότερη ενδοφθάλμια πίεση²³⁵, σοβαρότερη βλάβη του οπτικού νεύρου¹³⁹, μειωμένη απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή^{142,144} και συχνότερη ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης¹⁴¹. Παρά τον ευρύ επιπολασμό και την κλινική σημασία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης, η παθογένεσή του και η ανακάλυψη τυχόν γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με τη δημιουργία του παραμένουν άγνωστες. Επιβεβαιώνοντας την ιδιότητά τους ως συστηματικές νόσοι, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα φέρονται να συνδέονται αιτιολογικά με αγγειακές παθήσεις. Ίσως το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα να παίζει ρόλο στην απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς⁸². Μελέτες υποδεικνύουν συσχέτιση της πάθησης με αυξημένη επίπτωση της καρδιακής νόσου και ειδικότερα με αυξημένη συχνότητα παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου¹⁸⁷. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι οξεία αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα, αλλά και χρόνιες εκφυλιστικές εγκεφαλικές παθήσεις (γεροντική άνοια, εγκεφαλική ατροφία, χρόνια εγκεφαλική ισχαιμία και N. Alzheimer) ίσως να είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα από ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας^{238,137}. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο, γιατί ενώ το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σχετίζεται με τόσες συστηματικές παθήσεις, η επιβίωση των ασθενών με ψευδοαποφολίδωση είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού²²⁹. Για όλους τους ανωτέρω λόγους, η σημασία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος έχει αναδειχθεί και τονιστεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία^{237,136}.



Εικόνα 1

Επομένως καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και τυχόν αποκάλυψη γενετικών συσχετισμών, μπορεί να οδηγήσει σε νέες προσεγγίσεις για τη θεραπεία και τελικά στην πρόληψη ή και στην εξάλειψη της νόσου.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Το 1917, ο Φινλανδός Lindberg με τη βοήθεια της ανακαλυφθείσας εκείνη την εποχή σχισμοειδούς λυχνίας, παρατήρησε την παρουσία μπλε - γκρι νιφάδων στο κορικό χείλος της ίριδας, στο 50% των ασθενών του με χρόνια γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (Lindberg 1917, μετάφραση στα αγγλικά 1989)²⁸¹. Στη συνέχεια ο Ελβετός Vogt σκέφτηκε ότι αυτές οι εναποθέσεις προέρχονται από το περιφάκιο και τις ονόμασε «γεροντική αποφολίδωση του περιφακίου» και μετά την επιβεβαίωση της συσχέτισης με το γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας εισήγαγε τον όρο καψικό (capsular) γλαύκωμα²⁹⁷. Άλλοι μελετητές της εποχής εκείνης θεώρησαν ότι οι εναποθέσεις αυτές ήταν φυσιολογικές εναποθέσεις στο περιφάκιο, χωρίς κλινική σημασία²²

Το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό βρέθηκε επίσης στην ίριδα, στον διηθητικό ηθμό, στο ακτινωτό σώμα, στη ζίνναιο ζώνη, στον κερατοειδή και τέλος στον επιπεφυκότα. Ότι ο φακός δεν είναι απαραίτητος για την παθογένεια της νόσου, αποδείχθηκε τελικά από την εμφάνιση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού, τόσο σε άφακους οφθαλμούς που είχαν υποβληθεί σε ενδοπεριφακική αφαίρεση του φακού, όσο και σε ψευδοφακικούς οφθαλμούς^{65,236}.

Οι όροι γεροντική αποφολίδωση του ραγοειδούς (senile uveal exfoliation) και γεροντικό γλαύκωμα (glaucoma senilis) υπογράμμιζαν τη σχέση του αποφολιδωτικού υλικού με τη γήρανση των ιστών. Για να διαφοροποιήσει το σύνδρομο αποφολίδωσης από την αληθινή αποφολίδωση του περιφακίου που εμφανιζόταν στους υαλουργούς, η οφθαλμίατρος Dvorak-Theobald⁵⁷ εισήγαγε τον όρο «ψευδοαποφολίδωση του φακού» (pseudoexfoliation of the lens), ενώ αντίθετα ο Sunde²⁷⁷ δημιούργησε τον όρο «αποφολιδωτικό σύνδρομο» (exfoliation syndrome).

Άλλοι συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει τους όρους ιριδοακτινωτή αποφολίδωση με περιφακική ψευδοαποφολίδωση (iridociliary exfoliation with capsular pseudoexfoliation)²², ινιδιοπάθεια, επιθηλιοπεριφακίτιδα (fibrilloglathia epitheliocapsularis)²², αποφολιδωτικό σύνδρομο της βασικής μεμβράνης (basement membrane exfoliation syndrome)⁵⁸, αποφολίδωση του φακικού περιφακίου (exfoliation of the lens capsule)²³, οξυταλάνωσις του υδατοειδούς (oxytalanosis of the aqueous)⁷⁴ και οφθαλμική ελάστωση (ocular elastosis)²⁷³.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σπανιότητα του αληθινού ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου, ο Layden (1990) πρότείνει την χρήση του όρου ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο (σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης) ως τον πιο κατάλληλο και απλό με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα¹⁶⁴.

Σήμερα, δεδομένου ότι η ασθένεια μπορεί να συνοδεύεται με γλαύκωμα ή να εμφανίζεται χωρίς την παρουσία γλαυκώματος, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν τους όρους αποφολιδωτικό σύνδρομο και αποφολιδωτικό γλαύκωμα αντίστοιχα (exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma).

Ιστορικά, οι αμερικανοί οφθαλμίατροι έχουν δώσει μικρή έμφαση στην ακριβή διάγνωση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης. Αυτό οφείλεται, κυρίως, σε δύο λόγους: γιατί α) το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης είναι μια ασθένεια που εντοπίζεται πρώτιστα στη Σκανδιναβία και τη βόρεια Ευρώπη και β) το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα αντιμετωπίζεται με όμοιο τρόπο με το χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες σε πολλές χώρες έχουν δείξει, σε σχέση με τα ποσοστά παλαιότερων επιδημιολογικών μελετών, υψηλότερο επιπολασμό του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας καθώς και σε γλαυκωματικούς ασθενείς^{111,114}

Οι νέες απόψεις δίνουν μεγαλύτερη βαρύτητα στην ακριβή διάγνωση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ- ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Οι μελέτες επιπολασμού του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορες ομάδες όπως σε ασθενείς με καταρράκτη, σε ασθενείς με γλαύκωμα και σε ασθενείς με γλαύκωμα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση^{232,233}.

Οι Thomas και συν.²⁸⁹ σε μελέτη σχετικά με τον επιπολασμό του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης κυμαίνεται από 3.01% στην ηλικία των 40 ετών σε 6.28% στην ηλικία των 60 ετών. Αυξημένος επιπολασμός του συνδρόμου παρατηρήθηκε επίσης σε άτομα με πυρηνικό καταρράκτη, όπου διαπιστώθηκε ότι ο πυρηνικός καταρράκτης ήταν 2 φορές περισσότερο συχνός σε ασθενείς με ψευδοαποφολίδωση σε σχέση με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας²⁸⁹. Επίσης άτομα εργαζόμενα στην ύπαιθρο, φαίνεται να φέρουν πιο συχνά το σύνδρομο της ψευδοαποφολίδωσης²⁸⁹.

Σε ένα δεδομένο πληθυσμό, ο πραγματικός επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και κατά επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος είναι δύο φορές μεγαλύτερος από εκείνον που είναι ορατός στην κλινική εξέταση. Σε 100 φακούς από 98 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καταρράκτη η εξέταση στο οπτικό μικροσκόπιο αποκάλυψε το σύνδρομο της ψευδοαποφολίδωσης σε ποσοστό 33%, ενώ μόνο οι μισοί από αυτούς είχαν διαγνωσθεί προεγχειρητικά με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης.¹⁵⁴

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και αναλογικά και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχουν υψηλό επιπολασμό αλλά και μεγάλη ποικιλότητα σε διάφορους πληθυσμούς παγκοσμίως^{150,151,153,230,270,69,2}.

Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται τόσο σε πραγματική ετερογένεια στον επιπολασμό του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων, όσο και σε διαφορές στα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια και μεθόδους. Έχει παρατηρηθεί ότι ο επιπολασμός της πάθησης επηρεάζεται καθοριστικά από τον τόπο διαβίωσης, τη φυλετική προέλευση, την ηλικιακή κατανομή του υπό μελέτη πληθυσμού και την ύπαρξη συνοδών οφθαλμικών

παθήσεων με κυριότερη το γλαύκωμα. Επίσης επηρεάζεται από τη δυνατότητα του εξεταστή να ανιχνεύσει τα αρχικά στάδια ή/και τα δυσδιάκριτα σημεία της νόσου, τη μέθοδο και την πληρότητα της εξέτασης². Πολλά περιστατικά πάντως παραμένουν και σήμερα αδιάγνωστα, λόγω της έλλειψης μυδρίασης ή της ελλιπούς εξέτασης στη σχισμοειδή λυχνία^{232,233}.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης στους πληθυσμούς με γλαύκωμα είναι σημαντικά υψηλότερος απ' ό,τι στους πληθυσμούς χωρίς γλαύκωμα αντίστοιχης ηλικίας. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού κυμαίνονται από 0% έως 93% και τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στη Σκανδιναβία. Οι αντιπροσωπευτικές τιμές είναι 66% στη Σουηδία¹⁷³, 33–60% στη Νορβηγία^{2,3}, 46–57% στην Ισλανδία²⁷⁹, 28–47% στη Φινλανδία¹⁵⁴ και 26% στη Δανία²⁰⁴. Στις ΗΠΑ^{256,257,10} ο αναφερόμενος επιπολασμός της νόσου είναι γενικά παρόμοιος με αυτόν της δυτικής Ευρώπης.

Παρατηρείται, επίσης, υψηλή συχνότητα του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης στις ομάδες με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Στο Isle of Man, νησί στην Ιρλανδική Θάλασσα, το 55% των ασθενών με γλαύκωμα έπασχε από σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, ποσοστό πολύ υψηλότερο από αυτό που παρατηρείται στην ηπειρωτική Αγγλία⁴³. Στην Ιρλανδία τα δύο τρίτα των ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας είχαν σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης¹⁷⁷. Αυτά τα ποσοστά είναι ενδεικτικά υψηλότερου επιπολασμού του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης στους πληθυσμούς κελτικής προέλευσης.

Επιπλέον, σε όλες τις αναφερόμενες σειρές ο επιπολασμός του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος αυξάνεται σταθερά με την ηλικία και για το λόγο αυτόν ο αριθμός των ασθενών προβλέπεται να αυξηθεί δραματικά μέσα στις επόμενες δυο δεκαετίες, λόγω της σημαντικής γήρανσης του Ευρωπαϊκού πληθυσμού^{236,230}. Ο Forsius⁶⁹ διαπίστωσε ότι η συχνότητα του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης διπλασιάζεται ανά δέκα χρόνια σε ηλικίες άνω των πενήντα ετών. Ο νεότερος αναφερόμενος ασθενής με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ήταν δεκαεπτά ετών¹³⁹.

Δεν υπάρχει ομοφωνία σε ότι αφορά την συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου σε σχέση με το φύλο. Σε ορισμένες μελέτες οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης από τους άνδρες^{187,188}, ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε ίδιος^{276,190} ή μεγαλύτερος επιπολασμός^{14,310} στους άνδρες. Το γλαύκωμα πιθανολογείται ότι αναπτύσσεται νωρίτερα, συχνότερα και σοβαρότερα στους άνδρες³¹⁰.

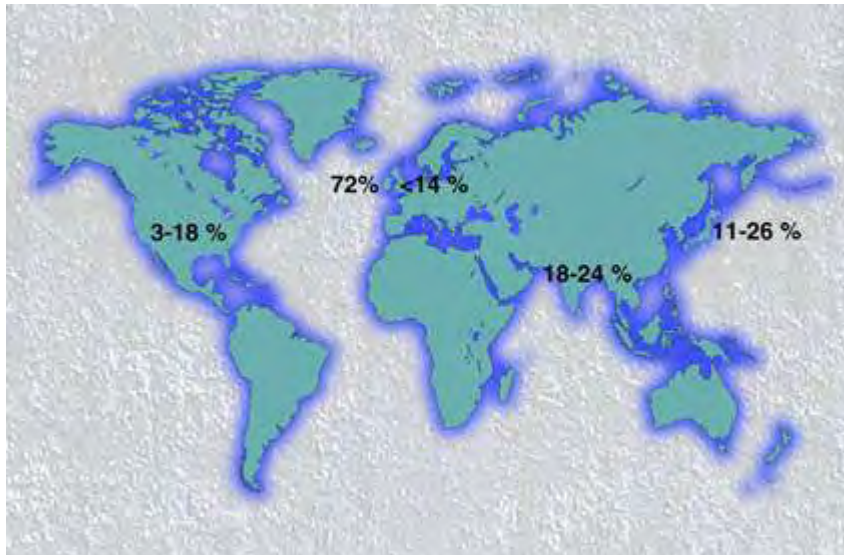
Έχει εκτιμηθεί ότι ο αριθμός των ατόμων με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε όλο τον κόσμο κυμαίνεται μεταξύ 63 και 75

εκατομμυρίων^{137,232} με συνέπεια και η κοινωνικοοικονομική σημασία του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος να έχει αυξηθεί σημαντικά ιδίως τα τελευταία χρόνια¹⁴³. Το μέσο ετήσιο κόστος παρακολούθησης και θεραπείας ενός γλαυκωματικού ασθενή κυμαίνεται μεταξύ 400 και 1.800 Ευρώ, ποσό που διπλασιάζεται σε περίπτωση που ο ασθενής χρειαστεί χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος. Έχει υπολογιστεί ότι στη Φινλανδία στα επόμενα 10 έτη θα υπάρχει μια ανάγκη για αύξηση των οικονομικών πόρων που προορίζονται για τη φροντίδα του γλαυκώματος, τουλάχιστον κατά 30%, προκειμένου απλά να διατηρηθούν τα σημερινά επίπεδα παροχών²²². Αυτή η αύξηση αποδόθηκε σε σημαντικό βαθμό στην αυξανόμενη παρουσία του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Στα άτομα με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ο κίνδυνος ανάπτυξης ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος είναι αθροιστικός με την πάροδο του χρόνου. Οι Henry και συν⁹⁵ βρήκαν ότι σε 5 και 10 έτη οι συσσωρευτικές πιθανότητες σε αρχικά μη γλαυκωματικούς οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης να αναπτύξουν ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα είναι 5.3% και 15.4% αντίστοιχα, ένα ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό που θα αναμενόταν σε ομάδα ασθενών, χωρίς αποφολίδωση, ίδιας ηλικίας και προέλευσης. Επομένως, οι ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης έχουν πιθανότητα 40% ή μεγαλύτερη να αναπτύξουν είτε οφθαλμική υπερτονία είτε ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα μέσα σε 10 έτη, ένας κίνδυνος περίπου δεκαπλάσιος από αυτόν που βρίσκεται στο γενικό πληθυσμό⁹⁵. Ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα στον ένα οφθαλμό και σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης στον έτερο οφθαλμό εμφανίζουν κίνδυνο 50% ή μεγαλύτερο να αναπτύξουν ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και στον έτερο οφθαλμό μέσα σε 5 έτη⁹⁵.

Από την άλλη πλευρά, ο επιπολασμός της ψευδοαποφολίδωσης είναι μεγαλύτερος σε ομάδες γλαυκωματικών ασθενών σε σχέση με ίδιας ηλικίας υγιή άτομα. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού κυμαίνονται από σχεδόν μηδέν μέχρι 93%, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στη Σκανδιναβία. Αντιπροσωπευτικές τιμές είναι 46.57% στην Ισλανδία, 28.47% στη Φινλανδία, 33.60% στη Νορβηγία, 66% στη Σουηδία και 26% στη Δανία⁶⁹. Στην Ευρώπη ο υψηλότερος επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος αναφέρονται στη Ρωσία, Νορβηγία, Σουηδία, Ισπανία Ιρλανδία και στην Ελλάδα. Ενδεικτικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι στη Βόρεια Ευρώπη το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα αποτελεί το 50%-60% όλων των γλαυκωμάτων, ενώ στις ΗΠΑ λιγότερο από το 10% των ασθενών με γλαύκωμα πάσχουν από ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα²³⁰.

Τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι χαμηλότερα στους καυκάσιους πληθυσμούς στις νότιες ΗΠΑ³⁷. Το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ήταν παρόν σε μόνο 1.6% από 2121 μη γλαυκωματικά άτομα μεγαλύτερα των εξήντα ετών. Οι Αφρικανο-Αμερικανοί έχουν πολύ μικρότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης σε σχέση με τους Καυκάσιους³⁷.



Εικόνα 2: Επιπολασμός του συνδρόμου αποφολίδωσης παγκοσμίως

Αντιπροσωπευτικές αναλογίες επιπολασμού του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος στον Ελληνικό γλαυκωματικό πληθυσμό ποικίλλουν μεταξύ 25-54% ανάλογα με τη μέθοδο και το δείγμα^{140,141,150,151,270}.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης μπορεί, επίσης, να ποικίλει εντός χωρών με παρόμοιες περιβαλλοντικές συνθήκες ακόμα και αν η απόσταση μεταξύ τους είναι μικρή. Οι διαφορές μεταξύ εθνικά ομογενών ατόμων ή μεταξύ εθνικών ομάδων που ζουν σε γειτονικές περιοχές μπορεί να οδηγήσουν σε χρήσιμες έρευνες. Στην Κρήτη οι Κοζομπόλης και συν.^{150,151} διαπίστωσαν ότι σε άτομα άνω των σαράντα ετών το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης κυμαινόταν από 11.5% ως 27%. Στη Γαλλία ο γενικός επιπολασμός σε άτομα άνω των εβδομήντα ετών (σε μια έκθεση από διάφορους εξεταστές) βρέθηκε περίπου 5.5%, κυμαινόμενος από 3.6% στην Τουλόν ως 20.6% στο Μπρεστ⁴⁴. Οι Ringvold και συν.²³⁰ διαπίστωσαν σε τρεις γειτονικούς δήμους στην κεντρική Νορβηγία ποσοστά επιπολασμού 10.2%, 19.6% και 21%. Στο Νέο Μεξικό υπολογίστηκε ότι οι Ισπανο-Αμερικανοί είχαν σχεδόν έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σύνδρομο αποφολίδωσης από τους μη Ισπανο-Αμερικανούς¹¹¹. Στην Αυστραλία τα

άτομα από την Ελλάδα, τα κράτη της Βαλτικής και την Ινδία είχαν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης⁸⁰.

Τα άτομα που ζουν σε χαμηλότερα γεωγραφικά πλάτη (Ελλάδα, Σαουδική Αραβία, Ιράν) εμφανίζονται να αναπτύσσουν σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης σε μικρότερες ηλικίες²³⁰. Η έκθεση στο ηλιακό φως (υπεριώδης ακτινοβολία)⁶⁹ και οι διαιτητικοί παράγοντες²⁰⁴ φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης. Οι Forsius και Luukka⁶⁸ δε διαπίστωσαν περιστατικά συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης στους Εσκιμώους, ενώ το 20% των Λαπώνων που ζούσαν στο ίδιο γεωγραφικό πλάτος έπασχε από σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Αντικρουόμενες μελέτες, υποδεικνύουν ότι το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ήταν πιο συχνό σε οφθαλμούς με μπλε ίριδα απ' ό,τι σε οφθαλμούς με καφέ ίριδα¹³⁴, ενώ σε μια άλλη μελέτη δε βρέθηκε καμία διαφορά¹⁸¹.

Οι αιτίες των παρατηρούμενων διακυμάνσεων δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμα. Τα μοντέλα γεωγραφικής κατανομής μπορούν, ίσως, να εξηγηθούν από τις τοπικές γονιδιακές δεξαμενές ή από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις.

ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Το γλαύκωμα εμφανίζεται συχνότερα σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης απ' ό,τι σε οφθαλμούς χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Σε 100 ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης οι Kozart και Yanoff¹⁴⁹ εντόπισαν βλάβη του οπτικού νεύρου ή του οπτικού πεδίου σε ποσοστό 7% και οφθαλμική υπερτονία σε ποσοστό 15%. Αυτό το ποσοστό είναι, περίπου, έξι φορές υψηλότερο από την πιθανότητα εύρεσης αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε οφθαλμούς χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ήταν ετερόπλευρο στο 76% και αμφοτερόπλευρο στο 24%. Στους ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης χωρίς γλαύκωμα βρέθηκε ότι οι άνδρες υπερετερούσαν (21%) σε σχέση με τις γυναίκες (79%) ενώ καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ως προς το φύλο στους ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και γλαύκωμα.

Ο Aasved αναφέρει αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση με ή χωρίς γλαυκωματική βλάβη στο 22.7% των ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης σε αντιδιαστολή με το 1.2% των ασθενών χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης² και δίχως γλαυκωματική βλάβη. Παρόμοια υψηλά ποσοστά αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης με ή χωρίς γλαυκωματική βλάβη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης στην Ευρώπη^{44,59}, τη Μέση Ανατολή²⁷⁶, την Αυστραλία¹⁸⁵ και την Ιαπωνία²⁶³.

Το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικό, μέχρι να προκύψει σοβαρή οπτική βλάβη και αναπηρία. Επειδή χαρακτηρίζεται από έλλειψη συμπτωμάτων, έχει εύστοχα χαρακτηριστεί ως «κλινικά σιωπηλή οντότητα με μακριά και ύπουλη διαδρομή». Ωστόσο η πάθηση προκαλεί αντιληπτά συμπτώματα συχνότερα από το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Έτσι, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από υποκειμενικά συμπτώματα όπως ήπιο οφθαλμικό πόνο ή αίσθημα «τάσης» λόγω υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης, δυσκολία στο διάβασμα, μειωμένη περιφερική ή νυκτερινή όραση και τελικά απώλεια της όρασης, εξαιτίας προχωρημένης γλαυκωματικής νευροπάθειας²³⁵.

Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση με ή χωρίς γλαυκωματική βλάβη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 25% σε άτομα με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, περίπου έξι έως δέκα φορές περισσότερο απ' ό,τι σε άτομα μη γλαυκωματικά και χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης^{2,149}. Οφθαλμοί με υπερτονία και σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν γλαυκωματική

βλάβη απ' ότι οφθαλμοί χωρίς σύνδρομο αποφολίδωσης ενώ στους νορμοτασικούς οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης η μέση ενδοφθάλμια πίεση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με οφθαλμούς χωρίς ψευδοαποφολίδωση⁹⁵. Σε κλινικά ετερόπλευρη εμφάνιση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και αμφοτερόπλευρο γλαύκωμα, η πίεση είναι υψηλότερη στον οφθαλμό με την ψευδοαποφολίδωση. Επίσης η υπερβαίνουσα τα φυσιολογικά όρια ή η μέση ενδοφθάλμια πίεση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με σύνδρομο αποφολίδωσης σε σχέση με ασθενείς με χρόνιο απλό γλαύκωμα⁹⁵.

Υπάρχουν ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης που έχουν παρακολουθηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς να αναπτύξουν γλαύκωμα⁹⁵. Από την άλλη πλευρά, έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ο κίνδυνος ανάπτυξης γλαυκώματος είναι αθροιστικός με την πάροδο του χρόνου. Ο Henry⁹⁵ διαπίστωσε ότι, σε προοπτική μελέτη πέντε και δέκα ετών, η αθροιστική πιθανότητα μη γλαυκωματικών οφθαλμών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης να αναπτύξουν γλαύκωμα είναι $5.3\% \pm 0.1\%$ και $15.4\% \pm 2\%$ αντίστοιχα, ποσοστά τα οποία είναι σημαντικά υψηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά σε παρόμοια ομάδα ασθενών, ηλικίας και φύλου, χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης να αναπτύξουν χρόνιο απλό γλαύκωμα. Επομένως, στο γενικό πληθυσμό οι ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης αναμένεται με πιθανότητα 40% ή υψηλότερη να αναπτύξουν είτε οφθαλμική υπερτονία είτε γλαύκωμα μέσα σε δέκα έτη, γεγονός που συνιστά περίπου δεκαπλάσιο κίνδυνο από αυτόν του γενικού πληθυσμού να αναπτύξουν οφθαλμική υπερτονία ή γλαύκωμα.

Εκτός από την υψηλότερη μέση τιμή ενδοφθάλμιας πίεσης, αποδείχθηκε, ότι και το εύρος της εικοσιτετράωρης διακύμανσης καθώς και η μέγιστη τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου είναι σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγέθη του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοικτής γωνίας¹⁴⁶. Όσον αφορά την 24ωρη διακύμανση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα κατέδειξαν συχνότερα εύρος ενδοφθάλμιας πίεσης μεγαλύτερο από 15mm Hg. Επίσης, είναι σημαντικό το γεγονός ότι στο 45% των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και στο 22.5% ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, το μέγιστο επίπεδο της ενδοφθάλμιας πίεσης παρατηρήθηκε εκτός ωρών λειτουργίας ενός ιατρείου¹⁴⁶.

Όσο αφορά τη θεραπεία, το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα γενικά χαρακτηρίζεται ως γλαύκωμα που δεν ελέγχεται εύκολα με φαρμακευτική θεραπεία¹³¹.

Φαίνεται, πάντως, ότι η ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης με φαρμακευτικούς παράγοντες ή η χειρουργική επέμβαση έχει άμεση επίδραση στην αποτροπή της

επιδείνωσης της γλαυκωματικής βλάβης αν και δεν εγγυάται πάντα τη σταθεροποίηση της βλάβης σε όλους τους ψευδοαποφολιδωτικούς ασθενείς¹⁴⁴. Η υψηλή ενδοφθάλμια πίεση που εμφανίζεται στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχει, επίσης, ως επακόλουθο, σε σχέση με το χρόνιο απλό γλαύκωμα, τη συχνότερη εκδήλωση αγγειακών επεισοδίων (π.χ. απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς), τα οποία βλάπτουν σοβαρά την όραση⁸². Σε ένα μικρό ποσοστό οι ασθενείς, ίσως να παρουσιάσουν παρόμοια κλινική εικόνα με αυτή του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας, δηλαδή ερυθρότητα του οφθαλμού, οίδημα κερατοειδούς, κεφαλαλγία και οφθαλμικό πόνο. Η εικόνα αυτή οφείλεται στην ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας με ενδοφθάλμια πίεση που ξεπερνά τα 50mmHg²⁸. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει ήπια υποεπιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς. Σε μια προοπτική μελέτη, οι Puska και συν.²¹⁸ βρήκαν ότι σε ασθενείς με κλινικά ετερόπλευρη εκδήλωση του συνδρόμου, στους οποίους η ενδοφθάλμια πίεση ήταν ίση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου και στους δύο οφθαλμούς, παρατηρήθηκε γλαυκωματική αλλαγή στο οπτικό νεύρο στον οφθαλμό με την ψευδοαποφολίδωση, καταδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό ότι η αποφολίδωση από μόνη της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την καταστροφή του οπτικού νεύρου.

ΥΔΑΤΟΕΙΔΕΣ ΥΓΡΟ

Ο ρόλος του υδατοειδούς υγρού είναι η διατήρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και του σχήματος του βολβού καθώς και η παροχή του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών στα μη αγγειοφόρα τμήματα του προσθίου τμήματος του οφθαλμού, δηλαδή στο φακό, στον κερατοειδή χιτώνα και στο διηθητικό ηθμό.

Εκτός από τους αυξητικούς παράγοντες που θα αναφερθούν παρακάτω, το υδατοειδές υγρό στους οφθαλμούς με ψευδοαποφολίδωση και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα παρουσιάζει μερικά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, οι Johnson και Brubaker¹⁰⁹ βρήκαν ελαττωμένη τη ροή του υδατοειδούς υγρού σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, αλλά αυτό αργότερα αποδόθηκε στη δράση της τιμολόλης⁷⁸. Λειτουργικά, ένα έλλειμμα στον αιματο-υδατοειδικό φραγμό, αποτελεί την αιτία αλλαγής στη σύνθεση του υδατοειδούς υγρού. Η συγκέντρωση της ολικής πρωτεΐνης είναι σημαντικά υψηλότερη σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, σε σχέση με οφθαλμούς με καταρράκτη ή πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας¹⁵⁶ καθώς και σε μάρτυρες της ίδιας ηλικίας^{126,129,130}. Παράλληλα, υπήρξε και μία εργασία που δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά στην ολική πρωτεΐνη, σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης²⁰.

Υψηλή συγκέντρωση IgG έχει σημειωθεί στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, αλλά όχι με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή καταρράκτη, αν και σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης χωρίς γλαύκωμα μόνο η συγκέντρωση της αλβουμίνης βρέθηκε αυξημένη. Εκτιμώντας ότι η αλβουμίνη και η IgG βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση σε οφθαλμούς με γλαύκωμα συμπεραίνουμε ότι συνυπάρχει σημαντικά μεγαλύτερη διάσπαση του αιματο-υδατοειδικού φραγμού¹⁹¹. Ο υπολογισμός της ολικής IgG είναι ένας δείκτης που αποκλείει την τοπική παραγωγή IgG και την πιθανότητα να ενέχεται κάποιος ανοσολογικός μηχανισμός στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν και αυξημένη συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέως στο υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και επισημαίνουν ότι η παρουσία του στο υδατοειδές μπορεί να συντελεί στην ανώμαλη παραγωγή και άλλων μορίων του συνδετικού ιστού⁷⁵.

Επίσης το υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης έχει 2-5 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση όξινης φωσφατάσης σε σχέση με άτομα με καταρράκτη¹⁵⁶.

Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) αποτελεί απαραίτητο διατροφικό στοιχείο για τους ανθρώπους⁷¹. Δρα ως δότης ηλεκτρονίων και είναι απαραίτητο σε αρκετές

ενζυμικές αντιδράσεις που απαιτούν αναχθέντα ισοδύναμα. Το ασκορβικό οξύ εκκρίνεται στο υδατοειδές υγρό από το ακτινωτό επιθήλιο και η συγκέντρωσή του στο υδατοειδές αυξάνεται με την αύξησή του στο πλάσμα¹²⁰. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της UV ακτινοβολίας και των συγκεντρώσεων του ασκορβικού οξέος στο υδατοειδές υγρό. Το ασκορβικό οξύ, έχει βρεθεί σημαντικά ελαττωμένο στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα¹²⁹. Υποδεικνύεται έτσι, κάποιος ρόλος για την οξειδωτική βλάβη, που προάγεται από τις ελεύθερες ρίζες στην παθολογία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στο υδατοειδές υγρό βρέθηκε²⁷⁰ ότι υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός από αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι είναι :

- ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF)
- επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (CGF)
- μετασχηματίζων αυξητικός παράγοντας βήτα (TGF β)
- ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας (IGF-1)
- αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας
- αγγειοενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)
- ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF)
- ιντερλευκίνη

Η σύνθεση των πρωτεϊνών αυτών στο υδατοειδές υγρό αλλοιώνεται σημαντικά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού, μεταξύ των οποίων είναι και το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα²⁵¹. Αύξηση της δραστηριότητας του αυξητικού παράγοντα έχει μετρηθεί με τη βοήθεια της Η-θυμιδίνης^{126,127}.

Τα επίπεδα του ηπατικού παράγοντα ανάπτυξης έχει ανευρεθεί ότι είναι αυξημένα σε άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε σχέση με ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοκτής γωνίας και μάρτυρες ίδιας ηλικίας²³¹.

Από τους αυξητικούς παράγοντες που ανιχνεύονται στο υδατοειδές υγρό, ο TGF παίζει το σημαντικότερο ρόλο. Ο μετασχηματίζων παράγοντας αύξησης- βήτα 1 (TGF-β1), είναι ένας κεντρικός μεσολαβητής για την επούλωση των τραυμάτων σε όλο το ανθρώπινο οργανισμό και είναι ο κύριος αυξητικός παράγοντας στο υδατοειδές υγρό που διεγείρει την ινωτική διεργασία. Αν και ο TGF-β2 είναι το κυρίαρχο ισομερές στο υδατοειδές υγρό φυσιολογικών ανθρώπων και τα δύο ισομερή TGF-β2 και TGF-β1 έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια του γλαυκώματος με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του TGF-β2 στο υδατοειδές υγρό ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοκτής γωνίας και του TGF-β1 σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα²⁵¹.

Τα επίπεδα στο υδατοειδές υγρό, του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (bFGF)⁷⁵ και του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα (HGF)¹⁰² έχουν βρεθεί αυξημένα σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Η υψηλότερη συγκέντρωση του HGF σε άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα δείχνει ότι παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της πάθησης¹⁰².

Επίσης, ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) φαίνεται ότι ενέχεται στην εμφάνιση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Σε πρόσφατες μελέτες,

βρέθηκε ότι η συγκέντρωση του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας (140.4 ± 51.0 pg/mL), αυτών με γλαύκωμα κλειστής γωνίας (142.8 ± 40.2 pg/mL) και αυτών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (158.6 ± 58.9 pg/mL)¹³².

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1) προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του διηθητικού ηθμού. Το 80% του IGF-1 του ορού ανευρίσκεται στην ανενεργό του μορφή συνδεδεμένου με την IGF πρωτεΐνη 3 (IGFBP-3) αλλά και με άλλες πρωτεΐνες. Στο υδατοειδές υγρό ο IGF-1 βρίσκεται με την ενεργό μη συνδεδεμένη του μορφή και η δραστηριότητά του ρυθμίζεται από την δράση ειδικών πρωτεασών. Πιθανή διαταραχή του αιματο-υδατοειδικού φραγμού, όπως συμβαίνει στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της ρύθμισης του IGF-1. Εντούτοις, έως τώρα δεν έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση του παράγοντος αυτού στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα¹²⁸.

Επίσης, ρόλο αυξητικού παράγοντα μπορεί να παίζει και η τρανσφερίνη, η οποία βρίσκεται στο υδατοειδές υγρό σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτή που θα δικαιολογούσε υπερδιήθηση από το πλάσμα. Στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχουν εντοπισθεί διαφορετικές ισομορφές του μορίου αυτού. Επιπλέον, στην ενεργό μορφή του αυξητικού παράγοντα που διαπιστώνεται στο υδατοειδές υγρό του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος, είναι πιθανό να συμβάλλουν και θραύσματα πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, όπως η λαμνίνη¹²⁷.

Είναι αντιληπτό ότι αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες ίσως επηρεάζουν τη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, αλλά χρειάζονται να γίνουν περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί και να καθορισθεί ο ρόλος τους στην εμφάνιση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ -1 (ET-1)

Η ET -1 είναι ένα ολιγοπεπτίδιο που αποτελείται από 21 αμινοξέα. Παράγεται κατά βάση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και σχηματίζεται από ένα πρόδρομο πεπτίδιο από περίπου 200 αμινοξέα. Στο μεγαλύτερο ποσοστό της η ET-1 απελευθερώνεται εξωαυλικά και μόνο σε μια μικρή ποσότητα εντός του αυλού των αγγείων, γεγονός που υποδηλώνει την κατά το πλείστον τοπική της δράση⁶⁶.

Η ET-1 εκκρίνεται ενεργά από το μη χρωστικοφόρο επιθήλιο του ακτινωτού σώματος στο υδατοειδές υγρό, με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή της στο υδατοειδές υγρό να είναι 3-4 φορές υψηλότερη σε σχέση με τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα.

Η απελευθέρωση ET-1 προκαλεί οξεία αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, η οποία είναι αναστρέψιμη με έγχυση εκ των προτέρων στο πρόσθιο θάλαμο ειδικών αναστολέων των ETA υποδοχέων. Η συγκέντρωσή της ET-1 στο υδατοειδές υγρό βρέθηκε μεγαλύτερη σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας που υποβλήθηκαν σε επέμβαση καταρράκτη, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που σημαίνει ότι η ET-1 πρέπει να παίζει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης²⁸⁷.

Προηγούμενες μελέτες προτείνουν ένα ελαττωματικό αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα και ένα ενισχυμένο οξειδωτικό στρες στον πρόσθιο θάλαμο των ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης^{129,130}. Έχει διαπιστωθεί, ότι το οξειδωτικό στρες προάγει την έκφραση της ET-1 σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα^{239,114}.

Τα καλά τεκμηριωμένα κλινικά και μορφολογικά συμπεράσματα στο πρόσθιο τμήμα ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, μπορούν να συσχετισθούν επίσης, με το αυξημένο επίπεδο της ET-1 στο υδατοειδές υγρό¹⁴³. Και αυτό, γιατί δεδομένου ότι η ET-1 θεωρείται ένας από τους ισχυρότερους αγγειοσυσπαστές, η αυξημένη συγκέντρωσή του στο υδατοειδές υγρό, μπορεί να έχει έναν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των αγγειακών μεταβολών της ίριδας στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ

Ο διηθητικός ηθμός, διαμέσου του οποίου αποχετεύεται το υδατοειδές υγρό, αποτελείται από τρία τμήματα. Το ραγοειδικό, το σκληροκερατοειδικό και τον ενδοθηλιακό ηθμό. Ο ενδοθηλιακός ηθμός είναι το τμήμα του διηθητικού ηθμού, που παρουσιάζει τις μεγαλύτερες αντιστάσεις και διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο στην αύξηση της ενδοφθάλμια πίεση. Η συγκέντρωση ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στο διηθητικό ηθμό είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού παθητικής μεταφοράς του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού και της τοπικής παραγωγής του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού²⁵³.

Η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση της αποχετευτικής ικανότητας του διηθητικού ηθμού (trabeculum), λόγω της άθροισης του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού και της χρωστικής στη γωνία του προσθίου θαλάμου.

Το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό έχει βρεθεί με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, εντός του διηθητικού ηθμού και στην περιφέρεια του καναλιού του Schlemm. Ανεξάρτητα της παρουσίας γλαυκώματος και άσχετα με την διαδικασία εμφάνισης του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος, οι περισσότερες εναποθέσεις βρίσκονται στο παρακαναλικό ιστό (juxtacanalicular tissue), κάτω από το ενδοθήλιο του έσω τοιχώματος του καναλιού του Schlemm και στο ραγοειδικό ηθμό. Η σκληροκερατοειδική μοίρα του διηθητικού ηθμού εμφανίζεται ανεπηρέαστη από το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό⁸⁶.

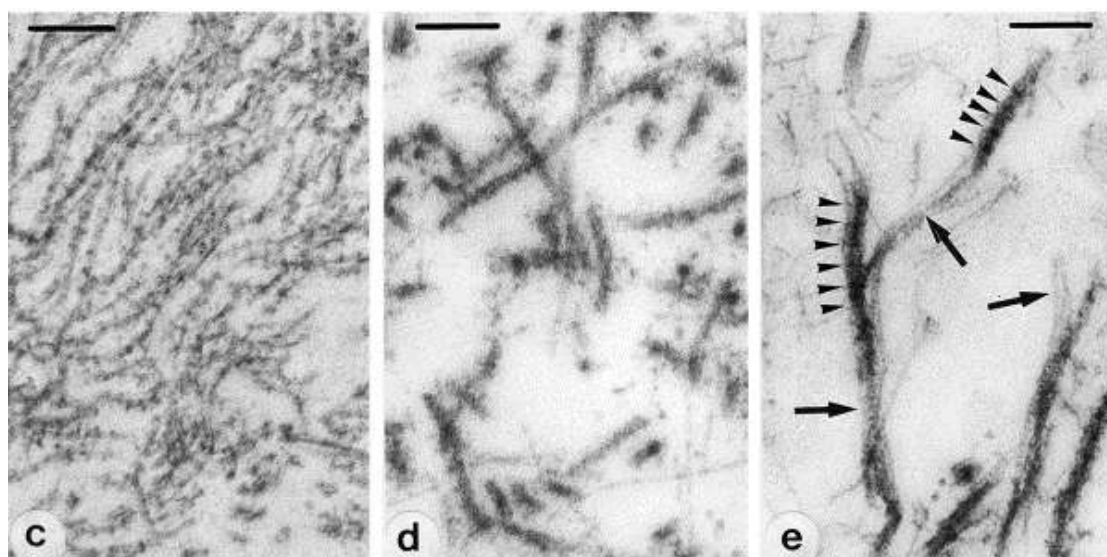
Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για φαγοκυττάρωση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή για μεταφορά του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού εντός του αυλού του καναλιού του Schlemm. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική συγκέντρωση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στον υποεπιθηλιακό χώρο. Αντίθετα φαγοκυττάρωση επιτελείται σταδιακά με απομάκρυνση των κοκκίων χρωστικής από τον ηθμό¹³³.

Σε οφθαλμούς με προχωρημένο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, εκτεταμένες συγκεντρώσεις ψευδοαποφολιδωτικού υλικού κατά μήκος του καναλιού του Schlemm προκαλούν σημαντική αποδιοργάνωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής δομής, που συμπεριλαμβάνει στένωση και τοπική απόφραξη του αυλού του καναλιού και διαταραχή των ενδοθηλιακών κυττάρων του καναλιού^{144,156}.

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΗ ΥΛΙΚΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΣΗΣ

Παρά την εκτενή έρευνα, η ακριβής χημική σύνθεση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού παραμένει άγνωστη. Οι βιοχημικές αναλύσεις εμποδίζονται από τα ανεπαρκή ποσά του διαθέσιμου υλικού, από την αδιαλυτότητα του υλικού και από την έλλειψη πειραματικού μοντέλου.

Το ανώμαλο παραχθέν ψευδοαποφολιδωτικό υλικό εμφανίζεται στο μικροσκόπιο ως periodic acid-Schiff (PAS) θετικό, ηωσινοφιλικό, και οζώδες. Εντοπίζεται στα πρόσθια τμήματα του βολβού (εικόνα 3), όπως στο πρόσθιο περιφάκιο, στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της ίριδας, στις ακτινωτές προεκβολές, στη Ζίνναιο ζώνη, στη γωνία του προσθίου θαλάμου, στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς και στην πρόσθια υαλοειδική επιφάνεια²³⁵.



Εικόνα 3: Υλικό ψευδοαποφολίδωσης (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)

Με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου γίνεται εμφανές ότι οι οζώδεις συσσωρεύσεις ψευδοαποφολιδωτικού υλικού αποτελούνται από ανώμαλα ινίδια τυχαία διατεταγμένα, ηλεκτρονικά πυκνά, με μορφή ευθεία ή καμπύλη και με περιστασιακές προεκβολές¹⁹⁷. Γενικά, δύο τύποι από ψευδοαποφολιδωτικά ινίδια μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν²⁵⁴. Πιθανότατα, οι γλυκοζαμινογλυκάνες είναι παρούσες στην επιφάνεια των ψευδοαποφολιδωτικών ινιδίων και αντιπροσωπεύουν το μεσοϊνιδιακό υλικό¹³².

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι ο επίτοπος HNK-1 αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού που μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του⁹²

Χαρακτηριστική είναι η απουσία του κολλαγόνου τύπου I, II, III, IV, VIII, του αμυλοειδούς-A του β-αμυλοειδούς, της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και της τρανσθυρετίνης²⁴⁹, ενώ αντίθετα έχει διαπιστωθεί η παρουσία των απολιποπρωτεϊνών A-1, B, E και LP.

Επιπλέον, η στοιχειακή ανάλυση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ανακάλυψε την ύπαρξη αζώτου, θείου, χλωρίου και ψευδαργύρου μέσα στους ψευδοαποφολιδωτικούς πυρήνες και ασβεστίου στην περιφέρεια των ινιδίων¹⁴⁸. Τέλος, παρά τις μικρές διαφοροποιήσεις στους βιομοριακούς δεσμούς και την ποσότητα της διάμεσης ουσίας, τόσο το ενδοβολβικό όσο και το εξωβολβικό ψευδοαποφολιδωτικό υλικό παρουσιάζουν σχεδόν ταυτόσημη πρωτεϊνική σύνθεση, η οποία είναι χαρακτηριστική και ξεχωρίζει από οποιαδήποτε άλλη μορφή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Μορφολογικές μελέτες

Το ενδοφθάλμιο ψευδοαποφολιδωτικό υλικό φαίνεται ότι έχει πολυεστιακή παραγωγή, ενώ η διασπορά του με τη βοήθεια του υδατοειδούς υγρού είναι υπεύθυνη για την παθητική εναπόθεση του υλικού στην πρόσθια κεντρική ζώνη του φακού, στη ζίνναιο ζώνη, στην πρόσθια υαλοειδική επιφάνεια, όπως επίσης και στους ενδοφακούς.

Έχει καταδειχθεί, με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, ότι οι ψευδοαποφολιδωτικές ίνες εμφανίζουν στενή σχέση με το επιθήλιο του φακού⁵¹, το μη χρωστικοφόρο επιθήλιο του ακτινωτού σώματος⁵¹ και το χρωστικοφόρο επιθήλιο της ίριδας¹³⁵. Επίσης, συνδέονται στενά με το ενδοθήλιο του κερατοειδούς²⁵², με το ενδοθήλιο του ηθμοειδούς πετάλου²⁵³ και με όλα σχεδόν τα κύτταρα του στρώματος της ίριδας, δηλαδή με τα ινοκύτταρα, τα μελανοκύτταρα, τα αγγειακά επιθηλιακά κύτταρα, τα περικύτταρα και τέλος τα λεία μυϊκά κύτταρα¹³⁵.

Στους εξωβολβικούς ιστούς, οι τυπικές ψευδοαποφολιδωτικές ίνες μπορεί να ανευρεθούν στα τοιχωματικά κύτταρα των αγγείων, στους λείους και στους γραμμωτούς μύες και στα καρδιακά κύτταρα^{249,272}.

Γενικά οι εντοπίσεις ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στους συστηματικούς ιστούς είναι σπάνιες και όχι εκσεσημασμένες. Όλοι οι τύποι κυττάρων, έχουν κοινά σημεία ινιδογένεσης και υπάρχουν ενδείξεις για μια τοπική σύνθεση των ινών της αποφολίδωσης, όπως περιγράφεται κατωτέρω:

1. Τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από μια ανώμαλη εξωτερική επιφάνεια, διαμορφώνοντας εξωκυττάριας κοιλότητες και διαμερίσματα που περιέχουν ψευδοαποφολιδωτικές ίνες και περιστασιακά θραύσματα βασικής μεμβράνης.
2. Οι ψευδοαποφολιδωτικές ίνες φαίνονται να προκύπτουν από επιφανειακά κύτταρα που διακόπτουν τη συνέχεια της βασικής μεμβράνης.
3. Η ανάδυση των ψευδοαποφολιδωτικών ινών συχνά δείχνει μία διαδικασία ωρίμανσης ή συνάθροισης μικροϊνιδίων προς τις παχύτερες ψευδοαποφολιδωτικές ίνες.
4. Απευθείας επαφές μεταξύ κυττάρων και ινιδίων περιορίζονται σε μικρές εστίες που χαρακτηρίζονται από επενδυμένες κοιλότητες της κυτταρικής μεμβράνης.

5. Συστάδες κυττοπλασμικών κυστιδίων, οι οποίες περιέχουν άμορφο υλικό, ενώνονται με την κυτταρική μεμβράνη στην περιοχή των κοιλοτήτων και ανοίγουν απευθείας στον εξωκυττάριο χώρο.

6. Τα κύτταρα περιέχουν εκκριτικά οργάνια, όπως. λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, δίνοντας την εικόνα ότι είναι μεταβολικά ενεργά.

Συγκρίσιμα χαρακτηριστικά, όπως ο σχηματισμός των ινών με αναδίπλωση της κυτταρικής μεμβράνης, είναι γνωστά από την έκκριση άλλων εξωκυττάρων στοιχείων, όπως ελαστικών ινιδίων και ινιδίων κολλαγόνου. Οι ψευδοαποφολιδωτικές ίνες δεν έχουν ποτέ παρατηρηθεί ενδοκυττάρια, αλλά φαίνεται ότι σχηματίζονται εξωκυττάρια κοντά στην επιφάνεια των κυττάρων. Η προοδευτική συγκέντρωση ψευδοαποφολιδωτικού υλικού φαίνεται ότι διαδοχικά αποκολλά, καταστρέφει και αντικαθιστά το φυσιολογικό εξωκυττάριο υλικό, δηλαδή τη βασική μεμβράνη των κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την εκφύλιση των ίδιων των κυττάρων.

In vitro μελέτες

Σε δείγματα ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με καλλιέργειες κυττάρων για αναζήτηση των μεταβολικών βλαβών, που οδηγούν στην παραγωγή του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού. Παθολογικά «ινίδια» που μοιάζουν με αυτά του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού μπορεί να ανευρεθούν σε πρωτογενείς καλλιέργειες *in vitro* σε επιθηλιακά κύτταρα της ίριδας και του φακού^{227,101}. Ωστόσο καλλιέργεια ινοβλαστών του επιπεφυκότα που προέρχονται από άτομα με ή χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, δεν έδειξαν διαφορά στη μορφολογία και στο μεταβολισμό²⁰¹.

Θεωρίες παθογένειας

Η βιοχημική και ανοσο-ιστοχημική προσέγγιση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης οδήγησε σε τέσσερις κύριες θεωρίες που αφορούν στην παθογένεια του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Οι τέσσερις αυτές θεωρίες είναι η θεωρία του αμυλοειδούς, η θεωρία

της βασικής μεμβράνης, η θεωρία των ελαστικών μικροϊνιδίων και τέλος η θεωρία της μολυσματικής προέλευσης^{254,249,128,132,226}.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η υπεριώδης ακτινοβολία, μια βασική πηγή των ελευθέρων ριζών, έχει εμπλακεί στο παρελθόν στην ποικίλη διάδοση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και κατ'επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος σε διάφορες γεωγραφικές τοποθεσίες και πληθυσμούς^{284,137,129}.

Επομένως, η δράση των ελευθέρων ριζών σε συνδυασμό με ένα ελαττωματικό, όπως αναφέραμε, αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό, ίσως, αντιπροσωπεύουν σημαντικούς μοριακούς μηχανισμούς στην ανάπτυξη του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης.

Επιπλέον, οι αυξητικοί παράγοντες¹³ και οι μεταλλοπρωτεΐνες³⁸, που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοβιολογία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και κατ'επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος^{128,254} μπορούν να ενεργοποιηθούν από τις ελεύθερες ρίζες, που παράγονται λόγω της έκθεσης στη UV ακτινοβολία.

Πρόσφατα δεδομένα επιπλέον, συνδέουν την παρουσία του DNA του ιού του κοινού έρπητα HSV (Herpes Simplex Virus) στην ίριδα με την ανάπτυξη του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης⁵⁰. Όπως γνωρίζουμε, ο HSV είναι μια γνωστή αιτία γενετικής βλάβης, που ενεργοποιείται συχνά από περιβαλλοντικά ερεθίσματα^{50,46}. Τα αποτελέσματα επομένως αυτά, υποστηρίζουν ότι η υπόθεση της παθογένεσης του σύνδρομου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος, ίσως, βασίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι υπεύθυνοι γενετικοί παράγοντες προδιάθεσης για το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχουν αρχίσει να εξερευνώνται και δεν έχει διατυπωθεί ακόμη κανένα σαφές κληρονομικό μοντέλο³²⁰. Πιθανά γενετικά πρότυπα περιλαμβάνουν μιτοχονδριακή, αυτοσωματική ή φυλοσύνδετη κληρονομικότητα⁴⁶.

Ο Aasved³, εξετάζοντας τους συγγενείς πρώτου βαθμού άνω των σαράντα ετών σε εικοσιπέντε οικογένειες, βρήκε 9.4% προσβεβλημένα άτομα, έναντι 1% των ατόμων που ανιχνεύθηκαν σε τυχαίο πληθυσμό και πρότεινε ότι το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ακολουθεί αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο κληρονόμησης. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης αυτοχρωματοσωμικής κυρίαρχης κληρονομικότητας της νόσου.

Παρά το ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας πολυπαραγοντικός τρόπος κληρονομικότητας, πρόσφατες πληροφορίες από μελέτες και μια συσχέτιση μεταξύ ειδικών τύπων HLA προτείνουν ότι υπάρχουν επιπλέον ενδείξεις για μια γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος⁶⁵.

Έχει αναφερθεί ότι συγκεκριμένοι τύποι των HLA αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA A1, A33, B8, B47, B51, B53, B57, B62, DR3, DR12 και DR13) είναι περισσότερο κοινοί μεταξύ ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, ενώ τρία αντιγόνα (HLA B12, B17 και DR2) είναι λιγότερο κοινά⁶⁵.

Στην ανασκόπηση των Ritch και συν. αναφέρεται υψηλότερη συχνότητα του HLA Bw35 σε Σουηδούς ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, χωρίς ωστόσο ανάλογη επιβεβαίωση αυτής της συσχέτισης²³⁵. Πιο πρόσφατα, βρέθηκε συσχετισμός ανάμεσα στο HLA και στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα για 14 αντιγόνα, τέσσερα από τα οποία συνδέθηκαν έντονα, με αναλογίες πιθανοτήτων πάνω από 7,5²⁵⁴.

Μια άλλη σχετική μελέτη, υπέδειξε απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH) στις χρωμοσωμικές περιοχές 1q, 7p, 7q, 9p, και 13q, σε δείγματα ίριδας και πρόσθιου περιφακίου ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Επισημαίνουν έτσι ότι αυτές οι χρωμοσωμικές περιοχές ίσως περιλαμβάνουν γονίδια, που εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος¹⁵². Η LOH συσχετίστηκε με το υψόμετρο της κατοικίας, το οποίο με τη σειρά του συσχετίζεται με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μια

αυξημένη δεκτικότητα των γενετικών περιοχών που εξετάστηκαν στην επίδραση της UVA ακτινοβολίας.

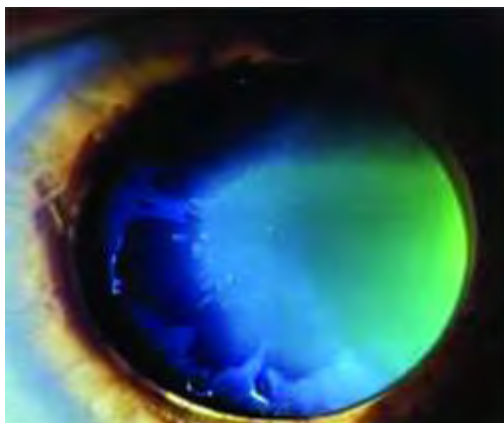
Οι Zerkel και συν. προσπάθησαν να προσδιορίσουν και να χαρακτηρίσουν τα γονίδια που εκφράζονται διαφορετικά στα πρόσθια μόρια των οφθαλμών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Τμήματα ιστού από τα πρόσθια μόρια του οφθαλμού (ίριδα, ακτινοειδείς προβολές, επιθήλιο του φακού) ελήφθησαν χειρουργικά από 6 οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εξόρυξη καθώς και από 8 υγιείς οφθαλμούς, οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Δημιουργήθηκαν cDNA βιβλιοθήκες και μελετήθηκε η έκφραση των γονιδίων τους. Οι διαφορετικά εκφρασμένοι κλώνοι από το αφαιρεθέν cDNA τοποθετήθηκαν διαδοχικά και η διαφορετική έκφρασή τους πιστοποιήθηκε με τη RT-PCR. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν 27 υποψήφια γονίδια υπεύθυνα για διαφορετική έκφραση στο ψευδοαποφολιδωτικό υλικό, εκ των οποίων 23 επιβεβαιώθηκαν με τη virtual Northern blot, τη RT-PCR, και την in situ υβριδοποίηση³¹⁶.

Σε πρόσφατη επίσης μελέτη που έγινε σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως της Ιαπωνίας και των Ηνωμένων Πολιτειών, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει γενετική αιτιολογία στην ανάπτυξη της ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Πολυμορφισμοί στην περιοχή του γονιδίου LOX1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q24 διαπιστώθηκε ότι είναι άμεσα συνδεδεμένοι με την ψευδοαποφολίδωση και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε αυτούς τους πληθυσμούς^{290,206,39}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Φακός

Οι εναποθέσεις του λευκού ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στην πρόσθια επιφάνεια του φακού είναι το πιο κλασικό και το πιο σημαντικό διαγνωστικό εύρημα του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Η κλασική εικόνα αποτελείται από τρεις ευδιάκριτες ζώνες, οι οποίες είναι ορατές όταν η κόρη είναι πλήρως μυδριασμένη: ένας σχετικά ομοιογενής κεντρικός δίσκος που αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στη διάμετρο της κόρης, μια κοκκιώδης, συχνά τοποθετημένη σε στρώσεις, περιφερική ζώνη και μια σαφής περιοχή που χωρίζει τις δύο ζώνες, η διαυγής ζώνη. Οι μεμονωμένες παραλλαγές αυτής της κλασικής κλινικής εικόνας σε κάθε άτομο, μπορούν να προκύψουν από τις διαφορετικές ποσότητες ψευδοαποφολιδωτικού υλικού που έχουν εναποτεθεί στα διαφορετικά στάδια της πάθησης και τη διαφορετική τοπογραφική σχέση μεταξύ του φακού και της ίριδας.



Η κεντρική ζώνη είναι μια ομοιογενής στιβάδα από λευκωπό υλικό τοποθετημένη στον πρόσθιο πόλο του περιφακίου. Η διάμετρος της ποικίλλει μεταξύ 1.5.- 3.0mm και είναι συνήθως ελαφρώς μικρότερη από τη φυσιολογική κόρη. Σε αρκετές περιπτώσεις τα χείλη του δίσκου εμφανίζονται καλά περιχαρακωμένα και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να στρέφονται κυματοειδώς προς τα έξω, δίκην αληθούς ψευδοαποφολίδωσης²³⁵. Ο κεντρικός δίσκος είναι απών σε ποσοστό περίπου 10-20% των περιστατικών. Συχνά στην

αρχή παραβλέπεται, αλλά με την προσεκτική εξέταση μετά από μυδρίαση της κόρης, μια λεπτή περιοχή με ψευδοαποφολιδωτικό υλικό μπορεί να σημειωθεί, ειδικά όταν συγκρίνεται με την παρακείμενη ενδιάμεση διαυγή ζώνη. Σε ορισμένους ασθενείς, ο κεντρικός δίσκος μπορεί να γίνει αρκετά πυκνός, και να αποχωριστεί σε φύλλα από το περιφάκιο δίνοντας την εικόνα της αληθινής ψευδοαποφολίδωσης.

Στην περιφέρεια του περιφακίου παρουσιάζεται μία λευκή, κοκκιώδης κυκλική ζώνη μεταβλητού εύρους, η οποία ονομάζεται κοκκιώδης ζώνη. Άλλοτε εμφανίζεται ως λεπτή μεμβράνη με πριονωτή περιφέρεια και άλλοτε ως μία πιο έντονη κοκκιώδης ζώνη, δίκην κρυσταλλικής ζάχαρης. Συχνά εμφανίζει οπές και επικοινωνεί με τον κεντρικό δίσκο με γέφυρες ψευδοαποφολιδωτικού υλικού. Η περιφερική ζώνη είναι πάντα παρούσα. Αξονικά ορίζεται μερικώς από τα συνεστραμμένα άκρα και μερικώς από τις γλωσσοειδείς προβολές. Προς τον ισημερινό, επεκτείνεται με τη μορφή κοκκιωδών γλωσσοειδών διαμορφωμένων προβολών, οι οποίες συγχωνεύονται με το φυσιολογικό περιφάκιο πριν φθάσουν στην πρόσθια ζώνη στήριξης της ζιννείου ζώνης. Η περιφερική ζώνη μπορεί να βρίσκεται κοντά στον ισημερινό σε μερικούς οφθαλμούς και πιο αξονικά σε άλλους. Η κοκκιοποίηση του περιφερικού στρώματος προέρχεται από τη συνεχή συσσώρευση ψευδοαποφολιδωτικού υλικού.

Τέλος μία διαυγής ενδιάμεση ζώνη φυσιολογικού περιφακίου χωρίζει τον κεντρικό δίσκο από την περιφερική κοκκιώδη ζώνη. Πιστεύεται ότι η διαυγής ζώνη σχηματίζεται από τη συνεχή κίνηση καθαρισμού της ίριδας, που ακατάπαυστα κινείται μεταξύ μύσης και μυδρίασης^{141,235}. Δεδομένου ότι το περιφακικό στρώμα γίνεται παχύτερο, ο σφικτήρας της ίριδας αρχίζει να τρίβεται περισσότερο κατά τη διάρκεια των κανονικών κινήσεων της κόρης.

Αν και η φύση της σχέσης δεν είναι ακόμη καλά πιστοποιημένη ή εντελώς κατανοητή, ωστόσο όλο και περισσότερα στοιχεία υπάρχουν για τον αυξημένο επιπολασμό του καταρράκτη στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης^{14,174,47}.

Επιπρόσθετα, σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ανευρίσκεται πιο συχνά πυρηνικός καταρράκτης, σε σχέση με οφθαλμούς χωρίς ψευδοαποφολίδωση^{255,287}. Άλλες μελέτες ενοχοποιούν ως εκλυτικό παράγοντα του καταρράκτη το γλαύκωμα και δεν λαμβάνουν υπόψιν τους καθόλου το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης⁹³.

Η φακοδόνηση στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης είναι αρκετά συχνή, όμως όχι πάντα συνοδευόμενη από ιριδοδόνηση, ίσως λόγω της αυξημένης ακαμψίας της ίριδας⁸⁸. Η φακοδόνηση μπορεί να εμφανισθεί και μετά από ενστάλαξη 2% πιλοκαρπίνης λόγω της χαλάρωσης της Ζιννείου ζώνης. Αυτόματη υπεξάρθρωση ή εξάρθρωση του φακού μπορεί να παρατηρηθεί σπάνια σε ορισμένα περιστατικά⁷⁴.

Η φακοδόνηση και η παρεκτόπιση του φακού αποδίδονται στην εκφύλιση της ζιννείου ζώνης. Όσο περισσότερο ψευδοαποφολιδωτικό υλικό υπάρχει συγκεντρωμένο, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα της φακοδόνησης⁸⁸

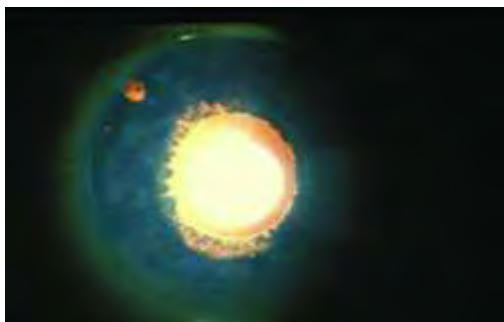
Ίριδα

Οι αλλαγές στην ίριδα εμφανίζονται πρώιμα και αποτελούν χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα της πάθησης. Μετά το φακό, το περισσότερο ψευδοαποφολιδωτικό υλικό είναι συγκεντρωμένο στο κορικό χείλος. Εναποθέσεις ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στο σφικτήρα της ίριδας και στο κορικό χείλος ανευρίσκονται σε ποσοστό έως 94% των ασθενών, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε οφθαλμούς που λαμβάνουν θεραπεία με μυωτικά.

Οι διαταραχές των αγγείων της ίριδας αποτελούν το κανόνα στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης⁶. Η ίριδα στους οφθαλμούς με ψευδοαποφολίδωτικό γλαύκωμα εμφανίζεται να είναι πιο άκαμπτη σε σχέση με τους υγιείς οφθαλμούς⁶⁷ και τα αγγεία της συχνά παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές¹³⁵. Αγγειογραφικές μελέτες με φλουοροσεΐνη έδειξαν μερική απόφραξη των ακτινωτών τριχοειδών της ίριδας, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη παροχή αίματος και συνεπώς το σχηματισμό νεοαγγείων και τη διάχυτη διαρροή της χρωστικής κυρίως στο κορικό πεδίο²⁷. Σε προχωρημένα περιστατικά, ο αυλός των αγγείων είναι συχνά στενότερος και μπορεί να αποφραχθεί με σημαντική αλλαγή της αγγείωσης της ίριδας. Η απόφραξη με σχηματισμό παράπλευρων αγγείων και η ελάττωση της αιμάτωσης της ίριδας οδηγεί στο σχηματισμό μικρονεοαγγείων.

Σπάνια, όμοια ευρήματα μπορεί να ανευρεθούν στην ιριδοκερατοειδική γωνία.

Λόγω των ανωτέρω μεταβολών, η μερική πίεση του οξυγόνου στον πρόσθιο θάλαμο είναι σημαντικά ελαττωμένη σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Οι Friedburg και Bischof βρήκαν ερύθρωση της ίριδας σε ποσοστό 50% σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης με αυξανόμενη συχνότητα σε ασθενείς άνω των 65 ετών⁷².



Ακριβώς όπως η ίριδα απομακρύνει το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό από την πρόσθια επιφάνεια του φακού, το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό με τη σειρά του προκαλεί ρήξη των χρωστικοφόρων επιθηλιακών κυττάρων της ίριδας στην περιοχή του σφικτήρα, με επακόλουθη απελευθέρωση χρωστικής στον πρόσθιο θάλαμο.

Η απώλεια χρωστικής από την ίριδα και η εναπόθεσή της στα πρόσθια μόρια του οφθαλμού απεικονίζεται στην περιοχή του σφικτήρα της ίριδας, με οπισθοϊριδικό φωτισμό, με απώλεια της χρωστικής από το κορικό χείλος, αύξηση της χρωστικής στον ηθμό και αύξηση της χρωστικής στην πρόσθια επιφάνεια της ίριδας. Η απώλεια της χρωστικής στο κορικό πεδίο είναι κοινό διαγνωστικό σημείο του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος και είναι πιο εντυπωσιακό σε ασθενείς με μονόπλευρη συμμετοχή²¹⁷.

Μικρά μόρια χρωστικής μπορούμε να δούμε ορισμένες φορές να κινούνται στο υδατοιδές υγρό σε οφθαλμούς χωρίς μυδρίαση. Η διασπορά χρωστικής στον πρόσθιο θάλαμο είναι συνήθες εύρημα μετά από μυδρίαση και μπορεί να είναι εκσεσημασμένη¹⁵⁴. Αυτή η χρωστική απελευθερώνεται από το οπίσθιο επιθήλιο της ίριδας μετά από μυδρίαση και είναι πιο κοινή και περισσότερο χαρακτηριστική σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, παρά σε οφθαλμούς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Στους ασθενείς με κλινικά μονόπλευρο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, η διαφορά στην απάντηση μεταξύ των οφθαλμών με ψευδοαποφολίδωση και αυτών χωρίς ψευδοαποφολίδωση στη φαρμακευτική μυδρίαση είναι σημαντική. Είναι αξιοσημείωτο ότι μπορεί να σημειωθεί σημαντική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από φαρμακευτική μυδρίαση και η αύξηση αυτή είναι ανάλογη της απελευθέρωσης της χρωστικής. Οι οφθαλμοί με ψευδοαποφολίδωση και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα συχνά μυδριάζουν πιο δύσκολα, ακόμα και όταν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ποτέ μυωτικά φάρμακα³⁶.

Κερατοειδής χιτώνας

Διεσπαρμένες νιφάδες ψευδοαποφολιδωτικού υλικού μπορεί να παρατηρηθούν στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς και να ερμηνευθούν λανθασμένα ως φλεγμονώδη ιζήματα⁴¹. Η εναπόθεση χρωστικής συνήθως προκαλεί έναν διάχυτο, μη ειδικό χρωματισμό του κεντρικού μέρους του ενδοθηλίου του κερατοειδούς και μόνο περιστασιακά έχει τη μορφή της ατράκτου του Krukenberg. Συχνότερα, μια ή περισσότερες κυματιστές χρωματισμένες γραμμές μπορούν να παρατηρηθούν στον κατώτερο περιφερικό κερατοειδή, πρόσθια της γραμμής του Schwalbe²⁴⁶.

Επιπρόσθετα, έχει μελετηθεί μία αυξημένη συχνότητα ύπαρξης guttata στον κερατοειδή οφθαλμών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης⁵⁵. Σύμφωνα με τους Naumann και Schlotzer-Schrehardt^{199,200} μία πραγματική κερατοπάθεια, διαφορετική από τη δυστροφία του Fuchs και την ψευδοφακική φυσαλιδώδη κερατοπάθεια, μπορεί να παρατηρηθεί σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επακόλουθη προδιάθεση σε ήπια άνοδο της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η σπάνια αυτή μορφή κερατοπάθειας, διαπιστώθηκε ότι ίσως ενοχοποιείται για ορισμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές που συνοδεύουν την πάθηση²⁰⁰.

Πρόσφατα βρέθηκε ότι η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι σημαντικά ελαττωμένη σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης (2336 ± 383 cells/mm²) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (2632 ± 327 cells/mm²) και διαπιστώθηκε επίσης ότι υπάρχουν αλλαγές στο μέγεθος και στη μορφή των ενδοθηλιακών κυττάρων⁹⁴. Η μειωμένη πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων δε συσχετίζεται απαραίτητα με τη σοβαρότητα του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος ή τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά έχει συσχετισθεί με την έκταση της διασποράς της χρωστικής. Το ποσοστό απώλειας των κυττάρων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης του καταρράκτη σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα δεν εμφανίζεται να διαφέρει από το ποσοστό σε οφθαλμούς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας³⁰⁵.

Επιπλέον, η μέτρηση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε σχέση με υγιείς οφθαλμούς, δίνει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη του Hepsen και συν. διαπιστώθηκε μικρή μείωση στο κεντρικό πάχος του κερατοειδούς μεταξύ των οφθαλμών με ψευδοαποφολίδωση και υγιών οφθαλμών, ενώ παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του κεντρικού πάχους στους οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε σχέση με υγιείς οφθαλμούς⁹⁶. Σε άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι σε άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, το πάχος στο κέντρο του κερατοειδούς

μπορεί να είναι σημαντικά μικρότερο ($529 \pm 31 \mu$) σε σχέση με τους μάρτυρες ($547 \pm 28 \mu$)¹¹³.

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έδειξαν ελαττωμένη δοκιμασία Schirmer και ελαττωμένο χρόνο διάσπασης (BUT) της δακρυϊκής στιβάδας¹⁵², με ανεπάρκεια της δακρυϊκής στιβάδας, η οποία σχετίζεται με τις αλλαγές στην ευαισθησία του κερατοειδούς. Οι Detorakis και συν. μελέτησαν σε άτομα με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης τη μηχανική ευαισθησία του κεντρικού κερατοειδούς και απέδωσαν την ελάττωση της, στην ελάττωση του BUT και του Schirmer test, χωρίς να μπορεί να αποκλεισθεί μια άμεση συμμετοχή των αισθητηριακών νεύρων⁵⁶.

Ζίννειος ζώνη και Ακτινωτό σώμα

Ύπαρξη ψευδοαποφολιδωτικού υλικού μπορεί να ανιχνευθεί πρώιμα στο ακτινωτό σώμα και στη ζίννειο ζώνη. Ψευδοαποφολιδωτικό υλικό στη ζίννειο ζώνη, μπορεί να προηγηθεί χρονικά της ανάπτυξης της περιφερικής κοκκιώδους ζώνης που παρατηρείται στην επιφάνεια του φακού και μπορεί να εμφανιστεί ως λεπτές πτυχές ψευδοαποφολιδωτικού υλικού ή/και χρωστικής στο πρόσθιο περιφάκιο. Εναποθέσεις ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στη ζίννειο ζώνη ή ανώμαλη ένωση της ζιννείου ζώνης στο πρόσθιο περιφάκιο ή στο ακτινωτό σώμα πιθανότητα ευθύνονται για την τάση προς αυτόματη υπεξάρθρωση ή εξάρθρωση του φακού σε περιστατικά με προχωρημένη ψευδοαποφολίδωση¹³⁸.

Γωνία του προσθίου θαλάμου

Κυρίαρχο κλινικό σημείο σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα αποτελεί η αυξημένη εναπόθεση χρωστικής στο διηθητικό ηθμό (trabeculum), η οποία παρατηρείται γωνιοσκοπικά και εμφανίζεται εντονότερη προς τα κάτω^{138,141}. Η χρωστική εναποτίθεται χαρακτηριστικά στη γραμμή του Schwalbe και μερικές φορές σχηματίζει τη γραμμή του Sampaolesi, η οποία αποτελεί επίσης ένα πρώιμο σημείο του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Επίσης, φολίδες ψευδοαποφολιδωτικού υλικού μπορούν να εντοπισθούν στη γωνία του προσθίου θαλάμου¹³⁸. Σε περιστατικά με μονόπλευρη προσβολή η κατανομή αυτής της χρωστικής δεν είναι ομοιόμορφη, αλλά τείνει να είναι ανώμαλη και αυξημένη στον προσβεβλημένο οφθαλμό²²⁰. Επίσης, οι οφθαλμοί με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, έχουν περισσότερη χρωστική σε σχέση με οφθαλμούς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας¹³⁵.

Από μια σειρά εργασιών έχουν προκύψει αντιμαχόμενες απόψεις για την συσχέτιση μεταξύ ψευδοαποφολίδωσης και γλαυκώματος κλειστής γωνίας^{117,236,89}. Οι οφθαλμοί με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ορισμένες φορές έχουν

χαρακτηριστικά που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη γλαυκώματος κλειστής γωνίας²³⁶. Συγκεκριμένα, ο κορικός αποκλεισμός μπορεί να προκύψει από τον συνδυασμό οπισθίων συνεχειών, αυξημένου πάχους ή δυσκαμψίας της ίριδας, αλλά και πρόσθιας μετατόπισης του φακού λόγω εξασθένησης της ζιννείου ζώνης².

Υαλοειδές και Αμφιβληστροειδής

Ύστερα από επέμβαση καταρράκτη, ψευδοαποφολιδωτικό υλικό έχει ανευρεθεί στην πρόσθια επιφάνεια του υαλοειδούς, στο οπίσθιο περιφάκιο και πάνω στον ενδοφακό δηλώνοντας έτσι, ότι ο κρυσταλλοειδής φακός δεν είναι απαραίτητος για την παραγωγή του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού.

Οι Kozobolis και συν. βρήκαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και στην εκφύλιση της ωχράς, ερμηνεύοντας την συσχέτιση αυτή με το γεγονός ότι και οι δύο παθήσεις σχετίζονται με την ηλικία και το υπόμετρο διαβίωσης¹⁵².

Σε κλινικά μονόπλευρη εκδήλωση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης η ομόπλευρη ροή αίματος στην οφθαλμική αρτηρία και η ομόπλευρη καρωτιδική ροή είναι σημαντικά ελαττωμένες. Έχει προταθεί επίσης σχέση μεταξύ του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και της απόφραξης της φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Οι Gillies και West⁸⁰ αναφέρουν δεκαεπτά περιστατικά με απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς σε μια προοπτική μελέτη διακοσίων πενήντα ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Από εκατόν δεκατρείς ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης σε μία μελέτη του Meyer¹⁸⁴, τέσσερις είχαν κλαδική απόφραξη φλέβας. Αντιθέτως, σε μια ανασκόπηση ασθενών με κλαδική ή κεντρική απόφραξη φλέβας, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης βρέθηκε σε ποσοστό 6% και 6.9% αντίστοιχα¹¹⁶. Σε μία άλλη μελέτη, το 33% των οφθαλμών που υποβλήθηκε σε εξεντέρωση λόγω νεοαγγειακού γλαυκώματος μετά από απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, είχαν ταυτόχρονα και σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης⁹⁸.

Σε μία μελέτη επίσης, αναφέρονται ανωμαλίες στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα και στα προκλητά δυναμικά σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης²⁶

Οπτικός δίσκος

Σύμφωνα με αρκετούς μελετητές, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το οπτικό νεύρο, λόγω της αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης²¹⁸. Στην Blue Mountains μελέτη¹⁸⁵, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας στον οπτικό δίσκο.

Σε μελέτη του Tezel πραγματοποιήθηκε σύγκριση της οπτικής τοπογραφίας συνοχής της κεφαλής του οπτικού νεύρου σε 40 οφθαλμούς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, σε 40 οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και σε 20 μάρτυρες και σημειώθηκε η παρουσία εντοπισμένων ελλειμμάτων των οπτικών ινών στην άνω και κάτω κροταφική περιοχή σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας σε αντίθεση με τη διάχυτη απώλεια των νευρικών ινών σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα²⁸⁸.

Επιπρόσθετα σε μια προοπτική μελέτη, οι Puskas και συν. βρήκαν ότι σε ασθενείς με κλινικά μονόπλευρη εκδήλωση του συνδρόμου, στους οποίους η ενδοφθάλμια πίεση ήταν ίση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου και στους δύο οφθαλμούς, αλλαγή στο οπτικό νεύρο παρατηρήθηκε στον οφθαλμό με την ψευδοαποφολίδωση, δεικνύοντας με τον τρόπο αυτό ότι η ψευδοαποφολίδωση από μόνη της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την καταστροφή του οπτικού νεύρου²¹⁶. Κατά συνέπεια, η υψηλότερη ενδοφθάλμια πίεση η οποία παρατηρείται στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, οδηγεί σε γρηγορότερη και μεγαλύτερη απώλεια των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς.

Σε μία άλλη μελέτη, η περιοχή του οπτικού δίσκου, το rim, η σχέση rim/disk, η κοίλανση, και η έκταση της κοίλανσης αναλυθήκαν με Imagenet (Topcon) αναλυτή οπτικού νεύρου και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νορμοτασικών οφθαλμών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και των κλινικά υγιών οφθαλμών²¹⁸.

ΣΥΝΟΔΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Κλινικά ο επιπεφυκότας είναι φυσιολογικός. Ωστόσο, η αγγειογραφία με φλουοροσεΐνη έδειξε απώλεια των φυσιολογικών αγγείων του επιπεφυκότα, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις, έδειξε περιοχές με νεοαγγείωση και επιπλέον συμφόρηση των πρόσθιων ακτινοειδών αγγείων ¹⁶¹.

Διάσπαση του αιματο - υδατοειδούς φραγμού (BAB)

Όπως είδαμε, η φλεγμονή μετά από εγχείρηση καταρράκτη είναι πιο συνήθης σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Η παροδική ινώδης αντίδραση που παρατηρείται, συμβάλει στη διάσπαση του αιματο-υδατοειδούς φραγμού¹¹. Η διάσπαση του φραγμού μετά από ενδοβολβική επέμβαση είναι σημαντικά υψηλότερη σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για αλβουμίνη δείχνει ότι η διάσπαση του φραγμού πρωταρχικά συμβαίνει στο επίπεδο της ίριδας και σε μικρότερο βαθμό στο ακτινωτό σώμα. Η εύρεση α-λιποπρωτεΐνης και σερουλοπλασμίνης στο υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης οδήγησε τον Baba να προτείνει την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, ως μηχανισμό της διάσπασης του φραγμού⁹.

Καταρράκτης

Αν και η φύση της σχέσης του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης-καταρράκτη δεν είναι ακόμη καλά χαρακτηρισμένη ή κατανοητή, ωστόσο όλο και περισσότερα στοιχεία υπάρχουν για τη σχέση του συνδρόμου με τον καταρράκτη¹⁷⁵. Οι οφθαλμοί με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης με ή χωρίς γλαύκωμα έχουν χαμηλότερη οπτική οξύτητα και εμφανίζουν συχνότερα θολώσεις του φακού σε σχέση με τον άλλο υγιές οφθαλμό¹⁹⁸. Σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ανευρίσκεται

συχνότερα πυρηνικός καταρράκτης απ'ότι σε υγιείς οφθαλμούς²¹⁹. Επίσης, παρατηρείται και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υποκαψικού καταρράκτη. Υποθέτουμε ότι ο σχηματισμός καταρράκτη σχετίζεται με την οφθαλμική ισχαιμία που εμφανίζεται σε οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης. Άλλες μελέτες ενοχοποιούν, ως εκλυτικό παράγοντα του καταρράκτη το γλαύκωμα και δεν λαμβάνουν υπόψιν τους καθόλου το σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης⁹³.

Οι ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης και καταρράκτη έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν επιπλοκές κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη^{8,5}. Οι δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με το ποσοστό των επιπλοκών κατά τη διάρκεια της φακοθρυψίας παραμένουν λίγες, αν και υπάρχουν ενδείξεις για μικρότερο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με την εξωπεριφακική, αλλά πάντοτε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης. Σε μια μεγάλη μελέτη που περιελάμβανε πάνω από χίλιους ασθενείς, αυτοί με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης είχαν πενταπλάσιο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης¹⁵⁶.

Η ατελής μυδρίαση και η εύθραυστη ζίνναιο ζώνη αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου στη διάρκεια χειρουργείου καταρράκτη, σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωση⁸³. Κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη, οι αμφαλμοί με ψευδοαποφολιδωση, παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ρήξης του περιφακίου και απώλεια υαλοειδούς σε σχέση με τους υγιείς οφθαλμούς. Ακόμη, σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης, παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα και όψιμη αποκέντρωση του ενδοφακού, γεγονός που αποδίδεται στην εύθραυστη ζίνναιο ζώνη. Ο Kühle βρήκε ποσοστό διεγχειρητικών επιπλοκών 13.4% σε οφθαλμούς με βάθος πρόσθιου θαλάμου μικρότερο από 2.5mm και 2.8% σε οφθαλμούς με βάθος πρόσθιου θαλάμου 2.5mm ή μεγαλύτερο, γεγονός που υποσημειώνει ότι ο αβαθής πρόσθιος θάλαμος συνεπάγεται και ασταθή ζίνναιο ζώνη^{159,48}. Επίσης, ένα κοινό εύρημα αποτελεί η παροδική μετεγχειρητική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης⁴⁸.

Επιπλέον σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θόλωσης του οπίσθιου περιφακίου¹⁵⁸. Η φίμωση του πρόσθιου περιφακίου παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης ειδικά εάν η καψουλόρηξη είναι μικρή¹⁸³. Παρά τη συμμετοχή του περιφακίου στο σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης, μία μελέτη²⁵⁵ βρήκε μη σημαντική διαφορά στο μέσο πάχος του περιφακίου μεταξύ ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολιδωσης και υγιών ατόμων. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η ελαστικότητα

του περιφακίου ήταν φυσιολογική και δεν εμποδιζόταν η αφαίρεση του πυρήνα διαμέσου της καψουλόρρηξης²⁵⁵.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Δεν έχει ανευρεθεί μέχρι σήμερα καμία ευδιάκριτη σχέση ανάμεσα στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και στις συστηματικές παθήσεις. Στη Blue Mountains Eye Study¹⁸⁵ (Australia) το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με την υπέρταση, τη στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, προτείνοντας την επίδραση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στα αγγεία. Σε μία άλλη πιλοτική μελέτη, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης βρέθηκε να συνδέεται με ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής αλλά όχι με απόφραξη της καρωτίδας¹⁹⁷, αλλά τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν²⁵⁰.

Ο Cahill³³ μελέτησε τη σχέση ανάμεσα στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και στην νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν ασθενείς με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και έγινε καταγραφή της ακοής τους. Το ποσό των κατώτατων ορίων ακοής καθαρού -τόνου καταγράφηκε στα 1, 2 and 3 kHz (HTL) σε κάθε αυτί και συγκρίθηκε με το καθορισμένο ISO 7029 (AAHL). Στο συμπέρασμα που κατέληξαν οι ερευνητές, ήταν ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης πάσχουν από νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια της ακοής ανεξάρτητα από το γεγονός της ύπαρξης ή μη ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

Οι Psilas και συν²¹⁵ (1991) βρήκαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης σε διαβητικούς με αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα παραγωγικής μορφής. Οι Konstas και συν¹⁴¹ (1998b) αναφέρουν επίσης, μικρότερη συχνότητα διαβήτη σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα σε σχέση με ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Οι ομάδες αίματος τέθηκαν επίσης υπό μελέτη. Οι Blika και συν²⁴ μελέτησαν το ABO και το Rh (D-antigen) σε 236 συνεχόμενους ασθενείς. Οι ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα είχαν διαφορές στις ομάδες αίματος σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, αλλά όχι με την ομάδα ελέγχου²⁸. Πιο πρόσφατα, στη Middle-Norway μελέτη, ο Ringvold²²⁶ δεν βρήκε σημαντικές διαφορές στην ομάδα αίματος σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Επίσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ομάδα αίματος A1 έχουν 7 φορές

περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν γλαύκωμα όταν είναι K1 θετικοί, σε σχέση με τους ασθενείς που είναι K1 αρνητικοί²²⁶.

Επιπρόσθετα, σε μια προοπτική μελέτη του Leibovitch, στην οποία μελετήθηκαν 30 άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και 30 άτομα χωρίς ιστορικό οφθαλμικής νόσου, έγινε με υγρή χρωματογραφία, μέτρηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα με όριο τα 15 micromol/L. Η μέση συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ήταν 16.80±3.20 micromol/L και στους μάρτυρες 12.39±1.97 micromol/L. Συνολικά 15 γλαυκωματικοί ασθενείς (50%) είχαν υπεροκυστεϊναιμία σε σχέση με 3 μόνο μάρτυρες (10%). Τα ανωτέρω ευρήματα αποτελούν ένδειξη ότι η υπεροκυστεϊναιμία μπορεί να συνδέεται με το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και εξηγεί εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα να εμφανίσουν αγγειακές παθήσεις¹⁶⁵.

Τελευταία συζητείται ότι το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ίσως συνοδεύεται από την παραγωγή αμυλοειδούς και συνεπώς μοιάζει με άλλες παθήσεις που σχετίζονται με φλεγμονή και παραγωγή αμυλοειδούς, όπως η νόσος Alzheimer. Έχει μελετηθεί σε τι κατάσταση οι ίδιες πρωτεΐνες μπορεί να ανιχνευτούν στο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και στη νόσο του Alzheimer. Αναλύθηκε ποιοτικά το πεπτίδιο Abeta1-42 και οι αναστολείς της πρωτεΐνάσης alpha1-antichymotrypsin (ACT) για τη νόσο του Alzheimer και η alphaantitrypsin (AAT) στο υδατοειδές υγρό ατόμων με και χωρίς ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα¹⁰⁷. Επιπλέον, πεπτίδια της νόσου του Alzheimer βρέθηκαν στο υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, γεγονός που υποδεικνύει ότι και αυτές οι νόσοι μπορεί να έχουν κάποιο κοινό βιοχημικό παρονομαστή¹⁰⁷.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Όταν τα κλινικά σημεία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος είναι προεξέχοντα, η διάγνωση είναι προφανής. Υπάρχουν όμως και άλλες καταστάσεις που συνδέονται με την εναπόθεση χρωστικής στα πρόσθια μόρια του οφθαλμού. Τέτοιες είναι το σύνδρομο διασποράς της χρωστικής, η ραγοειδίτιδα και το χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας²⁶⁴.

Άλλες ακόμη καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη χρωστική, είναι το σύνδρομο Fuchs, η αύξηση της χρωστικής της γωνίας λόγω ηλικίας ή λόγω χειρουργικής επέμβασης και η δευτεροπαθής χρώση της γωνίας λόγω ενδοβολβικού όγκου.

Επιπλέον, κλινικά, τα οφθαλμικά ευρήματα σε πρωτοπαθή οικογενή και μη οικογενή αμυλοείδωση μοιάζουν με αυτά του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης. Εντούτοις, διαφορές έχουν σημειωθεί μεταξύ του υλικού της αμυλοείδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού τόσο κλινικά όσο και υπερηχογραφικά και ιστοχημικά²⁵⁶.

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ

Εξωκυττάριος χώρος

Ο δομικός ρόλος του εξωκυττάριου χώρου είναι να προσφέρει στήριξη σε κύτταρα και ιστούς. Η απόσταση μεταξύ των ειδικών συστατικών του, ο προσανατολισμός και το φορτίο τους, επηρεάζουν την εκλεκτική διαπερατότητα διαλυτών μακρομορίων διαμέσου του υλικού. Απ' την άλλη μεριά, ο εξωκυττάριος χώρος μέσω συστατικών του, που σχετίζονται με ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς όπως λαμινίνη και ινοσυνδετίνες, ρυθμίζει την προσκόλληση των κυττάρων, την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, τη μορφογένεση, την κυτταρική μετανάστευση και τις βιοχημικές αποκρίσεις των κυττάρων.

Η αποικοδόμηση του εξωκυττάριου χώρου πραγματοποιείται και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, πάντα όμως μετά από κάποιο κατάλληλο ερέθισμα και πάντα ευρισκόμενη κάτω από ισχυρή ρύθμιση. Οι φυσιολογικές διαδικασίες στις οποίες λαμβάνουν μέρος οι πρωτεΐνες του εξωκυττάριου χώρου είναι κατά βάση η γονιμοποίηση, η εμφύτευση, η εμβρυογένεση, η μορφογένεση και η διαφοροποίηση. Συμμετέχουν όμως και σε παθολογικές διαδικασίες όπως είναι οι φλεγμονές, η επούλωση των πληγών, η αρθρίτιδα, η ινωμάτωση του ήπατος, το εμφύσημα, η αθηροσκλήρωση και ο καρκίνος³²¹. Η ακριβής σύνθεση του υδατοειδούς υγρού μπορεί επίσης να επηρεάσει τον μεταβολισμό του εξωκυττάριου υλικού²⁷⁰.

Δομή και ρόλος των Μεταλλοπρωτεϊνών

Στο μεταβολισμό του εξωκυττάριου υλικού παίρνουν μέρος οι μεταλλοπρωτεΐνες, μια μεγάλη οικογένεια από ενδοπεπτιδάσες, η παρουσία των οποίων έχει επιβεβαιωθεί και στο ανθρώπινο υδατοειδές υγρό²⁵¹. Η δράση των μεταλλοπρωτεϊνών αναστέλλεται από ενδογενείς αναστολές, τους TIMPs. Η πληθώρα βιολογικών λειτουργιών των μεταλλοπρωτεϊνών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η δράση τους είναι πολύ πιο πολύπλοκη και έμμεση από απλή αποδόμηση. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με το συνεχώς αυξανόμενο αριθμό

πρωτεϊνών, που δεν είναι συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας αλλά αποτελούν υπόστρωμα των MMPs, καθιστούν φανερή την πολυπλοκότητα του ρόλου των MMPs σε φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις¹⁸².

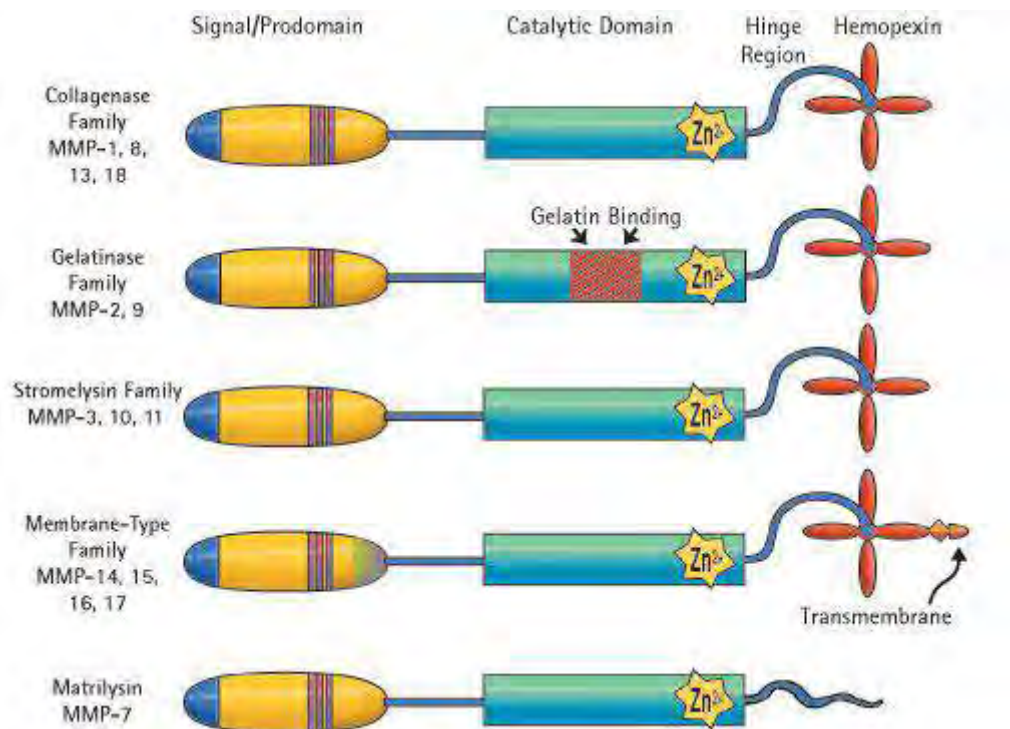
Πιο συγκεκριμένα, οι MMPs παίζουν ρόλο στην αναδιαμόρφωση (remodeling) της βασικής μεμβράνης και του συνδετικού ιστού²⁶¹, στη σύσπαση των ιστών εξαιτίας της βλάβης²⁶¹, στην νεοαγγείωση²⁰², αλλά και την αγγειογένεση γενικότερα²⁴⁷, στην αύξηση του μεγέθους των νεοπλασιών και σε πιθανή μετάστασή τους^{186,15}.

Επιπλέον, η δράση των μεταλλοπρωτεϊνών αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην παθογένεση πληθώρας ασθενειών όπως αθηροσκλήρυνση⁴⁹, αρθρίτιδα³¹, καρδιακή ανεπάρκεια⁷, οζώδης σκλήρυνση²⁰⁸. Έχουν ενοχοποιηθεί επίσης και στην παθογένεια οφθαλμολογικών παθήσεων³⁰.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες παράγονται από μία ποικιλία κυττάρων όπως τα λευκά (κυρίως πολυμορφοπύρρηνα)²⁵⁷, τα μακροφάγα ιστών^{257,265}, οι ινοβλάστες^{265,223}, τα επιθηλιακά κύτταρα^{257,265}, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων²⁶⁵ και τα αστροκύτταρα⁸⁷. Στον οφθαλμό παράγονται από τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου^{87,103,214}, από τα μακροφάγα^{257,265} και από τα πολυμορφοπύρρηνα²⁵⁷.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 28 είδη και τα κύρια χαρακτηριστικά τους είναι τα εξής:

- ❖ Η καταλυτική τους δράση εξαρτάται από ένα ιόν μετάλλου, π.χ. Zn^{2+} , Ca^{2+} , στο ενεργό τους κέντρο.
- ❖ Οι περισσότερες εκκρίνονται στη ζυμογόνο τους μορφή.
- ❖ Η ζυμογόνος μορφή μπορεί να ενεργοποιηθεί είτε από πρωτεϊνάσες είτε από οργανο-υδραργυρικές ενώσεις με ταυτόχρονη απώλεια ενός τμήματος της μεταλλοπρωτεϊνάσης $Mr \sim 10.000$.
- ❖ Αποικοδομούν τουλάχιστον ένα από τα συστατικά του εξωκυττάριου χώρου.



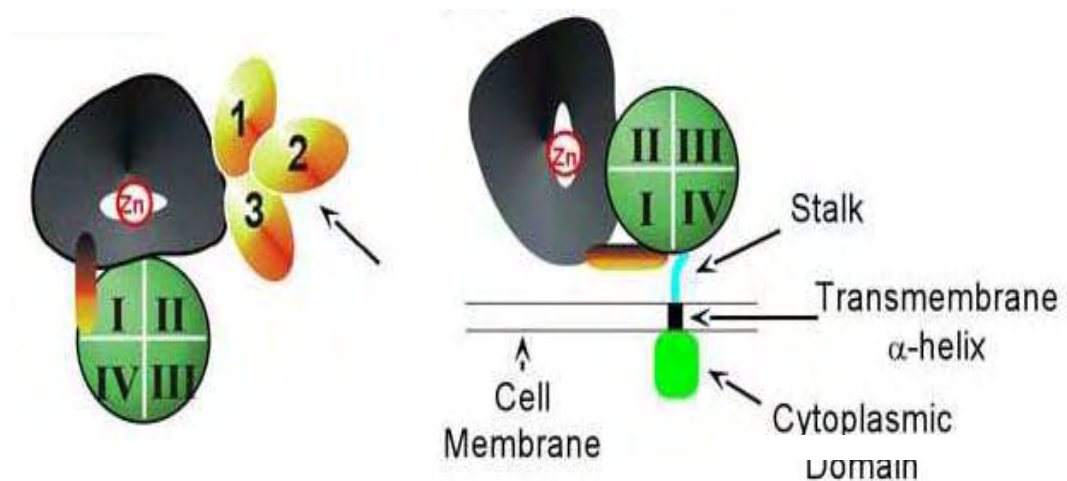
Εικόνα 4. Σχηματική δομή μεταλλοπρωτεϊνών

Οι περιοχές που μπορεί να περιέχει μια MMP είναι οι εξής: το Σηματοδοτικό πεπτιδίο (Pre), το Προπεπτιδίο (Pro), η Καταλυτική περιοχή (catalytic), η περιοχή Άρθρωσης (hinge domain), η Καρβοξυτελική περιοχή (hemopexin/vitronectin), το Διαμεμβρανικό πεδίο (Transmembrane domain) και το Πεδίο σύνδεσης με τη ζελατίνη (Gelatin binding domain) (εικόνα 4, 5).

Για τη μελέτη τους, χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες μέθοδοι :

- ❖ PCR
- ❖ Ανοσοϊστοχημεία
- ❖ ELISA
- ❖ Μέτρηση ενεργότητας των MMP
- ❖ Γονιδιακή καταστολή
- ❖ Μοντέλα αναστολέων των MMP

Εικόνα 5: Δομή ζελατινασών και μεμβρανικών μεταλλοπρωτεϊνών¹⁹⁶



Ενεργοποίηση των προ-μεταλλοπρωτεϊνών

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (με την εξαίρεση της MMP-1), δεν εκφράζονται συνεχώς σε φυσιολογικές συνθήκες στο κύτταρο. Η παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών προάγεται ως απάντηση σε εξωγενή ερεθίσματα, όπως είναι οι κυτταροκίνες, οι εστέρες φορβόλης αλλά και από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων καθώς και μεταξύ κυττάρου και εξωκυττάριας ουσίας²⁵⁷.

Αυτά τα ένζυμα συντίθενται και εκκρίνονται ως ανενεργά ένζυμα και ενεργοποιούνται από τη πρωτεολυτική διάσπαση των πολυπεπτιδίων. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι στενά ρυθμισμένες στα επίπεδα μεταγραφής, έκκρισης, και πρωτεολυτικής ενεργοποίησης των προδρόμων μορφών τους. Η ενεργοποίηση του προ-ενζύμου μπορεί να γίνει *in vitro* με μια ποικιλία μέσων, τα οποία αποσταθεροποιούν τον μη-ομοιοπολικό δεσμό της κυστεΐνης με τον ψευδάργυρο. Η διάσπαση με την δράση πρωτεϊνών του μη ομοιοπολικού αυτού δεσμού είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεϊνών *in vivo*.

Επιπρόσθετα, η μεταγραφή προάγεται από παράγοντες στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1 β , TNF- α). Οι μεταβολές των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), μετά από την ενεργοποίησή τους από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν ως αποτέλεσμα μία μεταβολή στην αναλογία MMPs και TIMPs. Παράλληλα, οι συγκεκριμένες μεταβολές προωθούν την πρωτεόλυση των βασικών μεμβρανών και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στη στοιβάδα των φωτοϋποδοχέων⁶². Οι παρατηρήσεις αυτές αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της ρυθμιστικής δράσης των κυτταροκινών στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών. Γενικά η έκφραση των MMPs περιορίζεται από τη δράση των IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 162, ενώ αναστέλλεται από τους TNF- α , IL-1, TGF- β ²⁶⁵. Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης, ότι η γονιδιακή έκφραση των MMPs μπορεί να κατασταλεί από ποικίλους παράγοντες όπως ο TGF- β , τα ανάλογα της βιταμίνης A (ρετινοειδή) και τα γλυκοκορτικοειδή²⁶⁵. Επιπρόσθετα έχειδειχθεί ότι οι αυξητικοί παράγοντες έχουν ρυθμιστική δραστηριότητα σε ότι αφορά την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών, με παραδείγματα τον EGF, τον PDGF και τον αυξητικό παράγοντα μεταμόρφωσης-βήτα (Transforming Growth Factor-beta TGF- β)³²².

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ

Βάση της εξειδίκευσης του υποστρώματος, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες, μπορούν να διαιρεθούν σε τέσσερις κύριες κατηγορίες: τις κολλαγόνάσες, τις ζελατινάσες, τις στρωμαλυσίνες και τις μεταλλοπρωτεΐνάσες μεμβρανικού τύπου (Σχήμα 6). Υπάρχουν όμως και κάποιες άλλες που δεν έχουν ταυτοποιηθεί πλήρως και στερούνται την ένταξή τους σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες, π.χ. MMP - 12, -19, -20, -23, -24.

Εικόνα 6: Κατηγορίες των μεταλλοπρωτεϊνών



(I) Κολλαγονάσες

Κάθε κολλαγονάση έχει δομή που αποτελείται από το σηματοδοτικό πεπτιδίο, το προπεπτιδίο, την καταλυτική περιοχή, την περιοχή άρθρωσης και την καρβοξυτελική περιοχή. Οι κολλαγονάσες είναι τα μόνα ενδογενή ένζυμα που μπορούν εύκολα να διασπάσουν την τριπλή έλικα των ινωδών κολλαγόνων τύπου I, II και III. Η διάσπαση αυτή ακολουθείται από αυθόρμητη διάσπαση και του υπόλοιπου μορίου του κολλαγόνου. Έχουν αναγνωριστεί τέσσερα μέλη της κατηγορίας αυτής. Η κολλαγονάση-1 (MMP-1), η κολλαγονάση-2 (MMP-8), η κολλαγονάση-3 (MMP-13) και η κολλαγονάση-4 (MMP-18). Κάθε μια κολλαγονάση διασπά το μόριο του κολλαγόνου σε απόσταση ίση με τα τρία τέταρτα ($\frac{3}{4}$) του συνολικού της μήκους, από το άμινο- ή το καρβοξυτελικό της άκρο, δημιουργώντας τμήματα κολλαγόνου του ενός και των τριών τετάρτων.

Οι κολλαγονάσες μπορούν να αποικοδομήσουν όλα τα είδη ινωδών κολλαγόνων, με τις κολλαγονάσες -1, -2 και -3, να παρουσιάζουν προτίμηση για κολλαγόνο τύπου III, I και II, αντίστοιχα, αποικοδομώντας όμως παράλληλα και τα υπόλοιπα είδη ινώδους κολλαγόνου. Η κολλαγονάση-4 αναφέρεται να αποικοδομεί μόνο κολλαγόνο τύπου I. Εκτός από την αποικοδόμηση των ινωδών κολλαγόνων, οι κολλαγονάσες μπορούν να αποικοδομήσουν και άλλα μόρια του εξωκυττάριου χώρου, ενώ η κολλαγονάση-1 μπορεί ακόμα και να ενεργοποιήσει τις προ-ζελατινάσες A και B. Εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο με την μορφή ανενεργού ενζύμου, ενώ η ενεργοποίησή τους γίνεται εξωκυττάρια με πρωτεολυτική απομάκρυνση του προπεπτιδίου από κάποιες άλλες μεταλλοπρωτεϊνάσες καθώς και από πρωτεϊνάσες σερίνης, όπως είναι η πλασμίνη.

Κρυσταλλογραφικές αναλύσεις με ακτίνες-X υποδεικνύουν για την δομή των κολλαγονασών ότι η καταλυτική περιοχή (catalytic domain), η οποία είναι σφαιρική, και περιέχει το ιόν Zn^{2+} ενώνεται, μέσω της περιοχής άρθρωσης (hinge), με την καρβοξυτελική περιοχή (C-terminal domain), η οποία έχει ελλειψοειδές σχήμα.

(II) Στρωμαλυσίνες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες -3, -7, -10 και -11, οι οποίες αποικοδομούν πρωτεογλυκάνες, λαμινίνη, ινονεκτίνη και μη-ινώδες κολλαγόνο. Οι στρωμαλυσίνες MMP-3 και MMP-10 αποικοδομούν ποικίλα δομικά υποστρώματα, ενεργοποιούν άλλες μεταλλοπρωτεϊνάσες, ενώ ανενεργοποιούν πολλούς αναστολείς των πρωτεϊνών σερίνης. Διακρίνονται από τις άλλες μεταλλοπρωτεϊνάσες από την πολύ μεγάλη ομοιότητα των αλληλουχιών τους, την εκτεταμένη περιοχή άρθρωσης και την παρόμοια εξειδίκευση υποστρωμάτων.

Η στρωμαλυσίνη MMP-3 απομονώθηκε αρχικά με βιοχημικά μέσα σε πολλά ανεξάρτητα εργαστήρια. Η στρωμαλυσίνη MMP-7 ανακαλύφθηκε με μοριακή κλωνοποίηση, και βρέθηκε ότι έχει μια 57 kDa ανενεργή μορφή και δυο ενεργές μορφές 45-47 kDa και 28 kDa. Και οι δυο αυτές στρωμαλυσίνες παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στις αλληλουχίες τους, ενώ περιέχουν στην περιοχή άρθρωσής τους μια ομολογία εννέα καταλοίπων που δεν παρουσιάζεται στις περισσότερες από τις υπόλοιπες μεταλλοπρωτεϊνάσες.

Οι στρωμαλυσίνες MMP -3 και MMP-10 ενεργοποιούνται εξωκυτάρια. Εκφράζεται μόνο από τα ίδια τα κύτταρα του όγκου (αδενικό επιθήλιο και μακροφάγα κύτταρα), ενώ οι υπόλοιπες μεταλλοπρωτεϊνάσες εκφράζονται κυρίως από κύτταρα του στρώματος. Εμπλέκεται στον σχηματισμό όγκων και στην διήθηση (σε τελικά στάδια).

(III) Ζελατινάσες

Οι ζελατινάσες A (MMP-2) και B (MMP-9) περιλαμβάνουν στο μόριό τους το σηματοδοτικό πεπτιδίο, το προπεπτιδίο, την καταλυτική περιοχή, την περιοχή άρθρωσης και την καρβοξυτελική περιοχή. Διακρίνονται από τις υπόλοιπες μεταλλοπρωτεϊνάσες, από τρεις επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες τύπου II ινονεκτίνης που περιέχουν στην καταλυτική περιοχή των γονιδίων τους. Οι αλληλουχίες αυτές δίνουν στις ζελατινάσες την ικανότητα να αποικοδομούν το υπόστρωμά τους, τη ζελατίνη (αποδιεταγμένο κολλαγόνο).

Οι ζελατινάσες παρουσιάζουν παρόμοια εξειδίκευση υποστρώματος, αλλά διαφέρουν στην εξωκυττάρια ενεργοποίηση και στην αναστολή τους.

(IV) Μεμβρανικού τύπου

Οι μεμβρανικού τύπου μεταλλοπρωτεϊνάσες (MT-μεταλλοπρωτεϊνάσες) είναι οι μόνες μεταλλοπρωτεϊνάσες που έχουν στο καρβοξυτελικό τους άκρο μια εκτεταμένη περιοχή 75-105 καταλοίπων, στην οποία περιέχεται μια διαμεμβρανική περιοχή 24 καταλοίπων και ένα μικρού μήκους κυτοπλασματικό καρβοξυτελικό άκρο. Μέχρι σήμερα είναι γνωστά έξι μέλη της κατηγορίας αυτής: η MT1-, η MT2-, η MT3-, η MT4-, η MT5- και η MT6- MMP ή MMP -14, -15, -16, -17, -21 και -22, αντίστοιχα. Τα ένζυμα αυτά εκφράζονται ισχυρά σε σχεδόν όλους τους τύπους ανθρώπινου καρκίνου.

Η MT1-MMP εκφράζεται από φυσιολογικούς ιστούς, αλλά δεν έχει γίνει ανίχνευσή της σε εγκέφαλο και λευκοκύτταρα. Γίνεται υπερέκφρασή της σε διηθητικούς όγκους σε σχέση με παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς και παρ' όλο που αντίγραφά της συναντώνται συχνότερα σε παρακείμενα κύτταρα του στρώματος, τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να υπερπαραγάγουν το ένζυμο αυτό.

Η έκφραση της MT2-MMP είναι επίσης μη ανιχνεύσιμη σε εγκέφαλο και λευκοκύτταρα, αλλά συναντάται πιο ισχυρή στο ήπαρ, στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες. Ασθενή έκφραση παρουσιάζει στις ωοθήκες, τον προστάτη, τον θύμο αδένα και τον σπλήνα. Το mRNA της MT3-MMP ανιχνεύεται στον εγκέφαλο, στον πλακούντα, στους πνεύμονες και την καρδιά. Τέλος, η έκφραση της MT4-MMP είναι πιο ισχυρή στον εγκέφαλο, τα λευκοκύτταρα, το παχύ έντερο, τις ωοθήκες και τους όρχεις.

(V) Άλλες Μεταλλοπρωτεϊνάσες

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες που δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες είναι οι MMP -12, -19, -20, -23 και -24¹⁰⁰. Είναι απαραίτητες για τη διήθηση του ιστού από τα μακροφάγα κύτταρα και μπορούν να αναγεννήσουν τον αναστολέα της αγγειογένεσης, την αγγειοστατίνη, υδρολύοντας μερικώς τον πρόδρομο της πλασμίνης.

ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ MMPs **(TIMPs)**

Οι TIMPs είναι οι κύριοι ενδογενείς ρυθμιστές της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών. Έχουν μέγεθος 21-39 kDa και μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί τέσσερα είδη της οικογένειας αυτής¹⁹⁶. Οι TIMPs -1, -2 και -3, οι οποίοι έχουν βρεθεί σε μεγάλη ποικιλία ιστών και παράγονται από πολλά διαφορετικά κυτταρικά είδη, και ο TIMP-4 η έκφραση του οποίου φαίνεται να περιορίζεται μόνο στον καρδιακό ιστό¹⁹ (σχήμα 8).

Οι TIMPs αναστέλλουν την διήθηση των κυττάρων *in vitro*, την ογκογένεση, την μετάσταση *in vivo* και την αγγειογένεση⁸⁴. Είναι παρόν σε περιπτώσεις φυσιολογικής αλλά και παθολογικής αναδιάρθρωσης του εξωκυττάριου υλικού, παρουσιάζουν 37-51% ομοιότητα σε αλληλουχία πεπτιδίων και εξαιτίας των δισουλφιδικών τους δεσμών είναι εξαιρετικά θερμοάντοχες (σχήμα 8).

Ο TIMP-1 αναστέλλει τις περισσότερες μεταλλοπρωτεϊνάσες, και ειδικότερα τη MMP-1, ενώ ο TIMP-2 είναι ο κύριος αναστολέας της MMP-2. Το υψηλό επίπεδο απόκλισης ακολουθίας μεταξύ των τεσσάρων TIMPs προτείνει, ότι είναι πιθανώς διαφορετικές στις λειτουργικές ιδιότητες²⁶. Κάτω από παθολογικές συνθήκες που συνδέονται με τη διαταραχή της ισορροπίας της έκφρασης της δραστηριότητας των

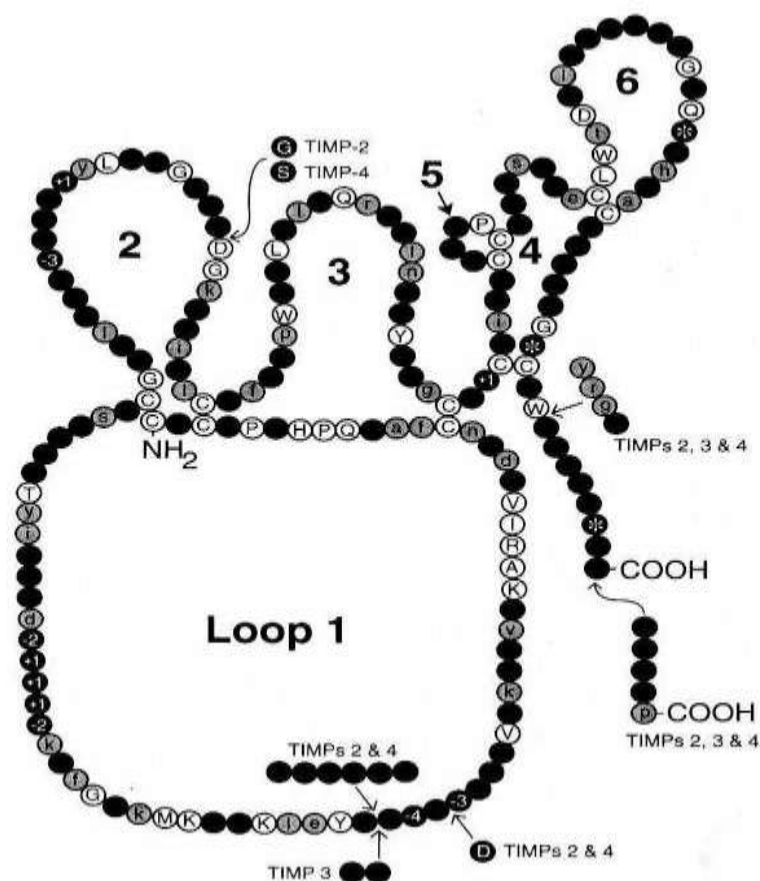
μεταλλοπρωτεϊνών, οι αλλαγές των επιπέδων των TIMPs θεωρούνται σημαντικές, επειδή έχουν επιπτώσεις άμεσα στο επίπεδο της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών²⁹⁷.

Παρόλο που μία πληθώρα κυττάρων συνθέτουν TIMPs, λίγα είναι γνωστά για τη φυσιολογική ρύθμισή τους *in vivo*. *In vitro*, η δραστηριότητά τους μπορεί να επιταθεί μετά από χορήγηση κορτικοστεροειδών, αυξητικών παραγόντων (TGF- β , FGF), IL-1 β και ρετινοειδών.

Όπως έχει προαναφερθεί, σε φυσιολογικές συνθήκες υφίσταται μία δυναμική ισορροπία μεταξύ της ενεργού μορφής των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους²⁵⁷. Ο παραπάνω ανασταλτικός ρόλος των TIMPs έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της έκτασης της αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας κατά τη διάρκεια των διαδικασιών αναδιαμόρφωσης (remodelling) των ιστών σε φυσιολογικές συνθήκες⁴⁰. Η ισορροπία αυτή είναι κεφαλαιώδης για την ομοιόσταση, καθώς η απώλειά της, δηλαδή η περίσσεια της πρωτεάσης έναντι του αναστολέα, μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη καταστροφή ιστών³²³. Αντίθετα, η αυξημένη παραγωγή TIMPs είναι δυνατό να οδηγήσει σε αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ομοιόστασης²⁴⁵.

Τα αυξημένα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών και των TIMPs που ανευρίσκονται στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, μπορούν να προέρχονται από τους διάφορους ιστούς ή μπορούν να προέλθουν από τη διάσπαση του αιματο-υδατοειδικού φραγμού, η οποία είναι μια κατάσταση που επικρατεί στους οφθαλμούς με σύνδρομο ψευδοαποφολιδώσεως²⁵¹.

Σήμερα πιστεύεται ότι εξαιτίας της ανισορροπίας των ενζύμων αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας (μεταλλοπρωτεϊνάσες, MMP) και των αναστολέων τους (TIMP), το παθολογικό ψευδοαποφολιδωτικό υλικό δεν αποδομείται αλλά με την πάροδο του χρόνου αθροίζεται προοδευτικά εντός των ιστών¹³¹.



Εικόνα 8: Δομικό μοντέλο των ανθρώπινων TIMPs 1-4

MMPs ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΣ

Οι MMPs έχουν ανιχνευθεί σε όλους τους οφθαλμικούς ιστούς σε παθολογικές καταστάσεις, ενώ ένας αριθμός τους έχει ανιχνευθεί και σε φυσιολογικές καταστάσεις^{189,312,309}. Πιο συγκεκριμένα, οι MMPs έχουν ανιχνευθεί στον κερατοειδή σε περιπτώσεις ελκώδους κερατίτιδας²⁶⁷, κερατόκωνου³¹⁷, οιδήματος κερατοειδούς²⁶² και πτερυγίου^{169,52}. Επιπλέον, οι MMPs ανιχνεύθηκαν στα δάκρυα ασθενών με κερατοεπιπεφυκίτιδα¹⁶⁸. Εξ' άλλου, αυξημένα επίπεδα MMPs αλλά και TIMPs ανιχνεύθηκαν σε πειραματική ερπητική κερατίτιδα³²⁴, ενώ ερευνήθηκε και ο ρόλος τους στην παθογόνο δράση μυκήτων στον κερατοειδή⁵⁴. Παράλληλα, η αυξημένη δράση τους στον κερατοειδή ασθενών, πασχόντων από διαβήτη, έγινε αντικείμενο μελέτης σε μία προσπάθεια κατανόησης του τρόπου δράσης τους στα πλαίσια μίας συστηματικής νόσου²⁴¹.

Η βιβλιογραφία που αφορά στο ρόλο των MMPs στην επούλωση στον οφθαλμό, είναι περιορισμένη^{172,147}. Πιο συγκεκριμένα, ανευρέθησαν ζελατινάσες σε δάκρυα ασθενών με έγκαυμα και έλκος κερατοειδούς²⁴³. Μία άλλη πτυχή της δράσης των MMPs είναι, ότι η αναστολή τους συμβάλλει στην επιβίωση αλλομοσχευμάτων κερατοειδούς²⁷⁵.

Παράλληλα, έχουν ανιχνευθεί στο σκληρό σε περιπτώσεις σκληρίτιδας⁵², στους ιστούς υπό τον επιπεφυκότα¹¹⁸, αλλά και στα λεία μυϊκά κύτταρα του ακτινωτού σώματος¹⁷⁰.

Οι MMPs φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και στην παθογένεια φλεγμονωδών νόσων του οφθαλμού και συγκεκριμένα της ραγοειδίτιδας⁶³. Η παρατήρηση αυτή υποστηρίχθηκε και από το εύρημα ότι συνθετικός αναστολέας των MMPs απέτρεψε την εκδήλωση πειραματικά αυτοάνοσης ραγοειδίτιδας²⁹⁹.

Όσον αφορά το φακό και το περιφάκιο, μεταλλοπρωτεϊνάσες, ανιχνεύθηκαν στο περιφάκιο ασθενών που υπεβλήθησαν σε αφαίρεση του καταρρακτικού φακού¹¹⁹, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για την εμπλοκή τους στην παθογένεια του καταρράκτη γενικότερα²⁴⁰. Φαίνεται ακόμη, ότι συμβάλλουν στην μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων του φακού και στη σύσπαση του περιφακίου, αφού η αναστολή τους αποτρέπει τις παραπάνω διεργασίες³⁰⁸.

Σε ότι αφορά τον οπίσθιο πόλο, οι MMPs λαμβάνουν ενεργό ρόλο στη νεοαγγείωση αφού ανιχνεύθηκαν σε χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες¹⁶², in vivo αλλά και πειραματικά¹⁶⁰, ενώ σε πιο πρόσφατες μελέτες δείχθηκε ότι πράγματι προωθούν τη νεοαγγείωση¹⁶³. Σε μία επιβεβαίωση των παραπάνω παρατηρήσεων, παρατηρήθηκε ότι η αδυναμία έκφρασης των MMPs πειραματικά οδήγησε σε ελαττωμένη αγγειογένεση στον αμφιβληστροειδή²⁰³.

Όσον αφορά το υαλοειδές και τον αμφιβληστροειδή, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες ανιχνεύθηκαν στις μεμβράνες κατά την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια^{300,147,112}, όπως επίσης και στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς²¹⁴.

Οι MMPs παίζουν επίσης ρόλο και στη δυστροφία του Sorsby, όπου η έκφραση των μεταλλάξεων των υπεύθυνων για την εκδήλωση της νόσου ελαττώνει την αναστολή των μεταλλοπρωτεϊνών και προωθεί την αγγειογένεση¹⁶⁹.

Η εμπλοκή των MMPs διαπιστώθηκε ακόμη και στους εξωφθάλμιους μύες. Διαφορετικά επίσης επίπεδα MMPs ανιχνεύθηκαν σε μυϊκές ίνες προερχόμενες από διαφορετικούς μύες σε ασθενείς με στραβισμό¹²¹.

MMPS ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΣΗ

Οι MMPs όπως αναφέρθηκε, παρατηρήθηκαν σε κύτταρα του γωνιακού δικτυωτού (trabeculum)²⁴⁸ και ερευνήθηκε ο ρόλος τους στην παθογένεια του γλαυκώματος³¹¹. Μεταγενέστερα, ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα^{176,251}.

Σε μελέτη²⁴⁹, ανιχνεύθηκαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις των MMP-2, MMP-3, TIMP-1 και TIMP-2 σε δείγματα υδατοειδούς ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Εντούτοις, τα επίπεδα της ενδογενούς ενεργής MMP-2 ήταν σημαντικά μειωμένα και ο λόγος της MMP-2 και του βασικού της αναστολέα TIMP-2 ήταν μειωμένος, καταλήγοντας σε μια υπεροχή του TIMP-2 επί της MMP-2 στα δείγματα με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, ρύθμιση της έκφρασης των MMP/TIMP και anti-CTGF θεραπεία μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον θεραπεία του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης και κατά επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος⁹⁹. Παράλληλα, η δράση των MMPs συνδέθηκε με την αποτυχία των τραμπεκτομικών⁴².

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου ψευδοαποφολίδωσης, με την αποδόμηση των ψευδοαποφολιδωτικών ινιδίων στο πρόσθιο τμήμα του βολβού. Εντούτοις, τα αυξανόμενα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών, φάνηκε να μην είναι σε θέση να υπερνικήσουν την υπερπαραγωγή και τη συσσώρευση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού⁷⁶. Εξαιτίας της ανισορροπίας των ενζύμων αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας, των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους, το παθολογικό ψευδοαποφολιδωτικό υλικό δεν αποδομείται, αλλά με την πάροδο του χρόνου αθροίζεται προοδευτικά εντός των ιστών. Αυτή η παθολογική άθροιση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού μαζί με την παράλληλη απελευθέρωση και εναπόθεση της χρωστικής στο δίκτυο αποχέτευσης, καταλήγουν με την πάροδο του χρόνου σε μια παθολογική αλληλουχία γεγονότων στο σύστημα εκροής, που οδηγούν αρχικά σε αυξημένα ενδοφθάλμια πίεση και τελικά στην ανάπτυξη του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως είδαμε, σε μια πρόσφατη έρευνα²⁵¹, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των MMPs στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη, βρέθηκε στο υδατοειδές υγρό οφθαλμών με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, αύξηση πάνω από 60% των MMPs σε σχέση με τους μάρτυρες⁷⁶. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο γεγονός, ότι οι MMPs πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ανάπτυξη του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου, με την αποδόμηση των ανώμαλων ινιδίων στο πρόσθιο τμήμα του βολβού

Με τη μελέτη αυτή, θέλουμε να διαπιστώσουμε αν υπάρχει γενετική συσχέτιση, που να συνδέει το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς της MMP-1 και MMP-3. Τα γονίδια για τη MMP-1 και MMP-3 είναι γνωστό, ότι είναι σε γειτονικές τοποθεσίες στο χρωμόσωμα 11q22.3 και θεωρείται ότι δρουν σε συνεργασία⁹⁷

Πιο συγκεκριμένα, θέλουμε να μελετηθεί η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού (1G / 2G, -1607) του γονιδίου της MMP-1 και του πολυμορφισμού (5A / 6A, -1171) του γονιδίου της MMP-3 με την εμφάνιση του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

Ρύθμιση της έκφρασης των MMP/TIMP μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον θεραπεία του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού και κατά επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Για τη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκαν 182 άτομα με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, με ή χωρίς γλαύκωμα, και τα οποία, τα συγκρίναμε με 214 υγιείς ασθενείς, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στο φύλο και στην ηλικία. Όλα τα άτομα τα οποία συμμετείχαν στην μελέτη, ήταν ελληνικής εθνικότητας και προέρχονταν από την Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Όλοι οι ασθενείς, τηρώντας τους κανόνες της βιοηθικής, υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης πριν από τη λήψη του δείγματος.

Όλοι όσοι συμμετείχαν στην έρευνα, υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο από τον ίδιο ερευνητή. Όσοι είχαν κάποια κακοήθεια ή αυτοάνοσο νόσημα ή κάποια οφθαλμική πάθηση δεν συμμετείχαν στην έρευνα. Επιπλέον, ασθενείς με ιστορικό καρδιοαγγειακής νόσου, χρόνιες πνευμονοπάθειες, αυτοάνοσα νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη και ηπατίτιδα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, εξαιρέθηκαν της μελέτης αυτής.

Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο, που περιελάμβανε:

- Μέτρηση της οπτικής οξύτητας
- Εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία για την ύπαρξη ή όχι αποφολιδωτικού υλικού στα πρόσθια μέρη του οφθαλμού
- Οπτικά πεδία 24-2
- Μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο επιπέδωσης Goldman
- Γωνιοσκόπηση για έλεγχο γωνίας και ψευδοαποφολιδωτικού υλικού
- Εξέταση βυθού με πλήρη μυδρίαση.

Κριτήρια για την κατάταξη κάποιου ατόμου στην κατηγορία των μαρτύρων (CONTROL) ήταν να έχει ενδοφθάλμια πίεση και στους δύο οφθαλμούς λιγότερη από 22mm Hg, φυσιολογικά οπτικά πεδία, οπτικές θηλές χωρίς γλαυκωματικές αλλαγές και να μην υπάρχει ιστορικό γλαυκώματος ή οφθαλμικής υπερτονίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Στα άτομα αυτά επίσης, δεν υπήρχε ψευδοαποφολιδωτικό υλικό στην πρόσθια επιφάνεια του φακού καθώς και στο κορικό χείλος και των δύο οφθαλμών.

Τα κριτήρια για την κατάταξη κάποιου ατόμου στην κατηγορία των ατόμων με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο χωρίς γλαύκωμα, (XFS/-G), μονόπλευρο ή ετερόπλευρο, ήταν η ύπαρξη ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στην πρόσθια επιφάνεια του φακού ή σε οποιαδήποτε άλλη κατασκευή της πρόσθιας επιφάνειας του οφθαλμού, μετά από εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία υπό μυδρίαση, φυσιολογικά οπτικά πεδία, καθώς και η ύπαρξη φυσιολογικής ενδοφθάλμιας πίεσης επιπέδωσης σε κάθε οφθαλμό.

Οι ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και με γλαύκωμα (XFS/+G), μονόπλευρο ή ετερόπλευρο, έπρεπε να είχαν τα κριτήρια των ατόμων με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, αλλά να έχουν ενδοφθάλμια πίεση επιπέδωσης μεγαλύτερη από 22mm Hg σε κάθε μάτι. Η διάγνωση του γλαυκώματος βασιζόταν, είτε στη γλαυκωματικού τύπου βλάβη του οπτικού νεύρου (λέπτυνση του νευρικού δακτυλίου, ή notching, κτλ), είτε στη γλαυκωματικού τύπου απώλεια των οπτικών πεδίων τους (ρινικό βήμα, παρακεντρικό, ή τοξοειδές σκότωμα) ή και στα δύο. Η μέση ενδοφθάλμια πίεση κατά τη διάγνωση ήταν 35.0 ± 13.0 mmHg στους ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και 17 ± 4 mmHg στους ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο χωρίς γλαύκωμα.

Απομόνωση DNA από ολικό περιφερικό αίμα

Από κάθε άτομο που συμμετείχε στη μελέτη, έγινε λήψη 2,5 cc αίματος, το οποίο τοποθετήθηκε σε μπουκαλάκι με αντιπηκτικό EDTA 4%. Το αίμα διατηρήθηκε στο ψυγείο (4°C) για 7-10 μέρες μέχρι να ξεκινήσει η διαδικασία της απομόνωσης. Στη συνέχεια ακολουθήθηκε η διαδικασία απομόνωσης γενομικού DNA.

Για την απομόνωση του γονιδιωματικού DNA από ολικό αίμα χρησιμοποιήθηκε kit του εμπορίου ("PUREGENE™ DNA PURIFICATION SYSTEM", Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA) και ακολουθήθηκε πιστά η μέθοδος η προτεινόμενη από τον κατασκευαστή:



- Αφήνουμε το αίμα να ξεπαγώσει σε θερμοκρασία δωμαρίου. Θερμαίνουμε το υδατόλουτρο στους 56°C.
- Βεβαιωνόμαστε ότι τα buffers: AE, AW1, AW2 και η πρωτεΐνάση K είναι έτοιμα και διαθέσιμα.
- Σε καθένα από τα erpendorfs του 1,5 ml τοποθετούμε 20λ πρωτεΐνάσης K.
- Στη συνέχεια προσθέτουμε 200λ αίματος.
- Προσθέτουμε 200λ από το buffer AL σε κάθε erpendorf και τα ανακινούμε στο vortex (για 15").

- Τοποθετούμε τα δείγματα στο υδατόλουτρο, στους 56°C για 10 min.
- Κάνουμε ένα spin στα δείγματα.
- Προσθέτουμε σε καθένα, 200λ απόλυτης αιθανόλης και τα αναδεύουμε στο vortex (για 15 sec). Κάνουμε άλλο ένα spin.
- Προσεκτικά, μεταφέρουμε το μείγμα σε QIAamp Spin Column (2ml collection tube), κλείνουμε το καπάκι και φυγοκεντρούμε σε 8000rpm για 1 min. Τοποθετούμε το Spin Column σε καθαρό 2ml collection tube και πετάμε το παλιό.
- Προσεκτικά, ανοίγουμε τη στήλη και προσθέτουμε 500λ buffer AW1. Κλείνουμε το καπάκι και φυγοκεντρούμε σε 8000rpm για 1 min. Τοποθετούμε το Spin Column σε καθαρό 2ml collection tube και πετάμε το παλιό.
- Προσεκτικά, ανοίγουμε τη στήλη και προσθέτουμε 500λ buffer AW2. Κλείνουμε το καπάκι και φυγοκεντρούμε στο μέγιστο (εδώ: 13000 rpm) για 4 min.
- Τοποθετούμε το Spin Column σε καθαρό 2ml collection tube και πετάμε το παλιό. Φυγοκεντρούμε στο μέγιστο για 1 mi
- Τοποθετούμε τη στήλη σε καθαρό erpendorf 1,5 ml και πετάμε το παλιό. Ανοίγουμε τη στήλη, προσθέτουμε 200λ water for injection, φυγοκεντρούμε σε 8000 rpm για 1 min και τέλος πετάμε το φίλτρο.



- Τέλος το DNA συλλέγεται με τη βοήθεια μιας γυάλινης πιπέτας Pasteur και μεταφέρεται σε αποστειρωμένο σωληνάριο τύπου Eppendorf που περιέχει 1ml αιθανόλη 70%, για να διαλυθούν τα άλατα και να απομακρυνθούν.

Το τελικό προϊόν, αποθηκεύτηκε στους -20°C , μέχρι να γίνει πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων περιοχών του DNA με τη μέθοδο της πολλαπλής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) και στη συνέχεια πέψη των τμημάτων του DNA που προήλθαν από την PCR, με ειδικό περιοριστικό ένζυμο

Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR, Polymerase Chain Reaction) είναι μια πειραματική διαδικασία που έφερε επανάσταση στη μοριακή βιολογία (Kary B. Mullis και Michael Smith, Nobel Χημείας 1993) και πρόκειται για τον *in vitro* ενζυμικό πολλαπλασιασμό ενός προκαθορισμένου τμήματος DNA κατά πολλαπλάσια του εκατομμυρίου σε μικρό χρονικό διάστημα²⁴². Η εκλεκτική αντιγραφή ενός προκαθορισμένου τμήματος DNA αυξάνει, πάρα πολύ την ευαισθησία των γενετικών αναλύσεων και έχει πολλές ακόμα εφαρμογές.

Προϋπόθεση για να εφαρμοσθεί η μέθοδος PCR, είναι να είναι γνωστό μέρος της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του DNA που πρόκειται να πολλαπλασιαστεί, ώστε να ανασχεδιαστούν δύο συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, ενός συμπληρωματικού προς το 3' άκρο της μιας αλυσίδας του κομματιού DNA και ενός συμπληρωματικού προς το 3' άκρο της άλλης αλυσίδας. Τα ολιγονουκλεοτίδια αυτά χρησιμεύουν ως εκκινητές (primers) για την *in vitro* σύνθεση DNA, η οποία καταλύεται από μια DNA πολυμεράση που είναι ανθεκτική στις υψηλές θερμοκρασίες (Taq DNA πολυμεράση) και επιπλέον οριοθετούν τα άκρα του τελικού προϊόντος.

Για την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης απαιτούνται τα εξής: το DNA, τα δεοξυριβονουκλεοτίδια (dNTPs: dATP, dTTP, dGTP, dCTP) που θα χρησιμοποιηθούν ως υλικό για τη σύνθεση του DNA, η Taq DNA πολυμεράση που θα κάνει την αντιγραφή, οι ολιγονουκλεοτιδικοί εκκινητές που θα υβριδιστούν στα όρια της προς ανίχνευση ακολουθίας, ένα ρυθμιστικό διάλυμα κατάλληλου pH, και ιόντα μαγνησίου (MgCl₂) που είναι απαραίτητα για τη δράση της Taq DNA πολυμεράσης.



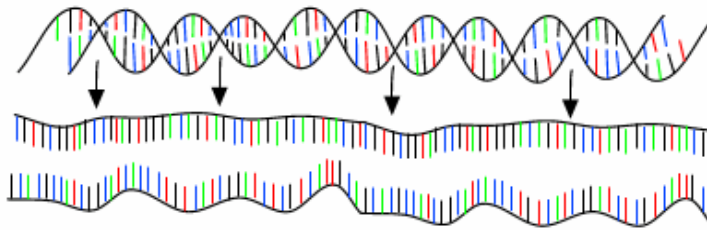
Η μέθοδος της PCR περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια (εικόνα 7):

- Αποδιάταξη του DNA στους 94⁰C για 2 λεπτά.
- Πρόσδεση των εκκινητών στις συμπληρωματικές ακολουθίες των δύο αλυσίδων.
- Ανάλογα με το μέγεθος και τη σύσταση των εκκινητών επιλέγεται τόσο ο χρόνος όσο και η θερμοκρασία πρόσδεσης.
- Σύνθεση του DNA με τη βοήθεια της Taq πολυμεράσης σε θερμοκρασία 720 C.

Τα παραπάνω στάδια επαναλαμβάνονται για 30-35 κύκλους. Σε κάθε κύκλο διπλασιάζεται ο αριθμός των αντιγράφων που αντιστοιχούν στην αλληλουχία που βρίσκεται ανάμεσα στις θέσεις όπου υβριδοποιούνται οι δύο εκκινητές και έτσι η αλληλουχία που μας ενδιαφέρει πολλαπλασιάζεται εκθετικά, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του τμήματος του DNA έως και 10⁶ φορές.

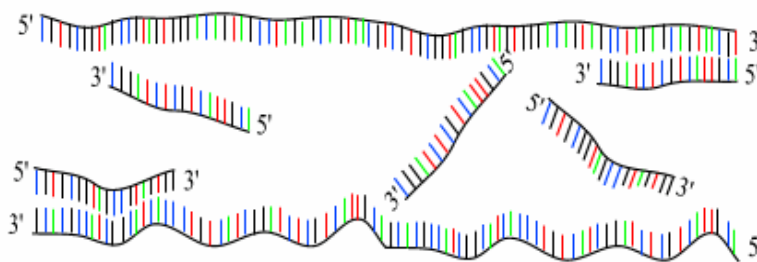
PCR : Polymerase Chain Reaction

30 - 40 κύκλοι των παρακάτω
τριών σταδίων



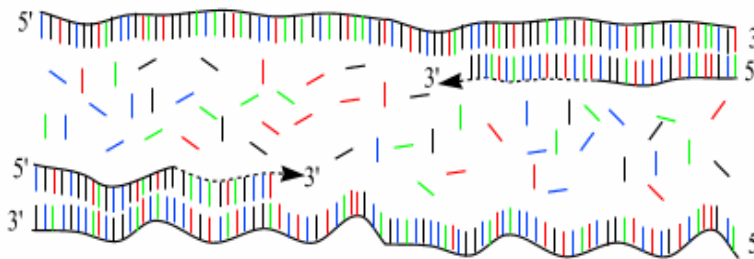
1ο Στάδιο

Αποδιάταξη
2 λεπτά 94 °C



2ο Στάδιο

Πρόσδεση εκκινήτων
30 - 60 δευτερ. 54 °C



3ο Στάδιο

Επιμήκυνση
30 - 60 δευτερ. 72 °C

(Andy Vierstraete 1999)

Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση του επιλεκτικού πολλαπλασιασμού ενός μορίου DNA με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR).

Ανάλυση πολυμορφισμού μήκους περιοριστικών τμημάτων (RFLPs)

Τα ένζυμα περιορισμού είναι ενδονουκλεάσες, που βρίσκονται στα περισσότερα βακτήρια και χρησιμοποιούνται ως βιοχημική θωράκιση κατά των φάγων που εισχωρούν σ'αυτά, αποικοδομώντας το DNA τους. Τα ένζυμα περιορισμού αναδείχθηκαν σε βασικό εργαλείο της ανάλυσης του DNA καθώς καθένα από αυτά, αναγνωρίζει μια ειδική αλληλουχία DNA αποτελούμενη από 4-8 νουκλεοτίδια και την κόβει, δίνοντας κομμάτια DNA που μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με το μέγεθός τους με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης. Αν θεωρήσουμε την ποικιλομορφία που υπάρχει στο γονιδίωμα των ατόμων ενός πληθυσμού ως δεδομένη, και χρησιμοποιήσουμε το ίδιο ένζυμο περιορισμού για να κοπεί το DNA ατόμων του ίδιου είδους, τότε στα θραύσματα που θα προκύψουν θα υπάρχει διαφορά μήκους. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται πολυμορφισμός μήκους περιοριστικών τμημάτων (restriction fragment length polymorphism, RFLP).

Μια αλλαγή στο DNA, πχ. μια αντικατάσταση βάσης μπορεί να αλλάξει μια θέση αναγνώρισης για ένα δεδομένο ένζυμο περιορισμού, με αποτέλεσμα το ένζυμο να μη σπάζει το DNA στη θέση αυτή (στην εργασία αυτή για το γονίδιο της MMP-1 και της MMP-3).

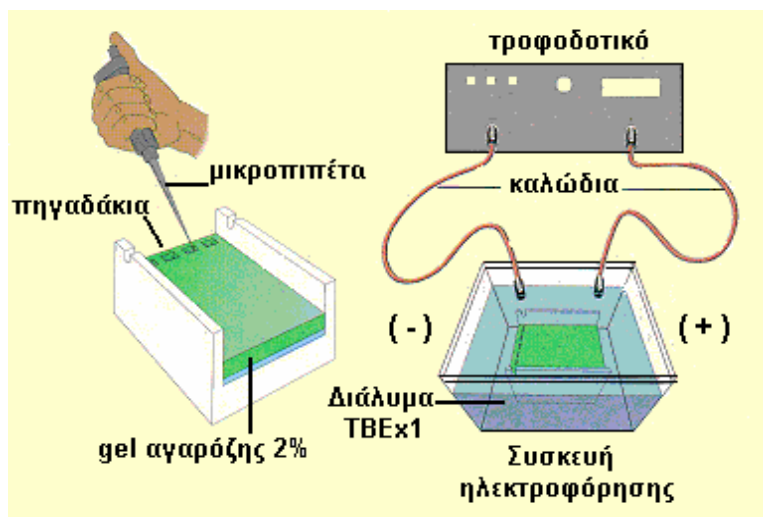
Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης

Στη συνέχεια, ο έλεγχος των προϊόντων της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) γίνεται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 2% (Εικόνα 8) και έκθεση σε υπεριώδες φως. Η αγαρόζη, είναι ένας φυτικός πολυσακχαρίτης, που όταν θερμανθεί σχηματίζει ένα πορώδες πήκτωμα. Το μέγεθος των πόρων εξαρτάται από τη συγκέντρωση της αγαρόζης και καθορίζει το μέγεθος των μορίων του DNA που θα το διαπεράσουν.

Για την παρασκευή 120 ml πηκτής αγαρόζης συγκέντρωσης 2% χρησιμοποιήθηκαν 120ml TBEX1, 2,4 gr αγαρόζη και 6,5 μl αιθίδιο. Μετά την παρασκευή του πηκτώματος αγαρόζης τα δείγματα τοποθετούνται στα πηγαδάκια και πραγματοποιείται η ηλεκτροφόρησή τους με ρυθμιστικό διάλυμα TBEX1 όπως φαίνεται στην Εικόνα 8.

Η ηλεκτροφορητική ικανότητα των μορίων του DNA σε πηκτή αγαρόζης εξαρτάται από:

- Το μοριακό μέγεθος του DNA
- Τη συγκέντρωση της αγαρόζης
- Τη διαμόρφωση του DNA
- Τη θερμοκρασία
- Την εφαρμοζόμενη ηλεκτρική τάση



Εικόνα 8: Η τοποθέτηση του προϊόντος της PCR στα πηγαδάκια της πηκτής αγαρόζης 2%, καθώς και η συσκευή ηλεκτροφόρησης.

Στη συνέχεια, η ταυτοποίηση των προϊόντων της ενζυμικής διάσπασης του DNA έγινε με σύγκριση του μεγέθους των ζωνών του DNA με πρότυπη κλίμακα μάρτυρα θραυσμάτων DNA γνωστού μεγέθους (123 DNA ladder, Invitrogen), τα οποία διαχωρίστηκαν κατά την ηλεκτροφόρηση παράλληλα, προς τα υπό μελέτη δείγματα.

ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ **ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ 1G/2G ΤΗΣ MMP-1,** **5A/6A ΤΗΣ MMP-3**

Για τις ανάγκες της διατριβής μας, για την ενίσχυση του τμήματος του γονιδίου της MMP-1, το οποίο περιέχει τον πολυμορφισμό -1607 1G/2G, και του τμήματος του γονιδίου της MMP-3, το οποίο περιέχει τον πολυμορφισμό -1171 5A/6A, χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί ολιγονουκλεοτιδικοί εκκινητές και συνθήκες, οι οποίες είχαν δημοσιευθεί στο παρελθόν, με μικρές όμως τροποποιήσεις.

Οι ακολουθίες των εκκινητών για τη MMP-1, ήταν οι ακόλουθες:

MMP-1 forward: TGACTTTTAAAACATAGTCTATGTTCA

MMP-1 reverse: TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTCATAGC

Οι ακολουθίες των εκκινητών για τη MMP-3, ήταν οι ακόλουθες:

MMP-3 forward: GGTTCCTCCATTCCCTTTGATGGGGGGAAAGA

MMP-3 reverse: CTTCTGGAATTCACATCACTGCCACCACT

Ο τελικός όγκος της PCR ήταν 52μl και περιείχε 2μl of DNA.

Οι συνθήκες της PCR που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη μας ήταν οι ακόλουθες: 15 min στους 95°C, ακολουθούν 35 κύκλοι των 30 sec στους 95°C, 30 sec στους 56°C για τη MMP-1 και 30 sec στους 65°C αντίστοιχα για τη MMP-3, στη συνέχεια 30 sec στους 72°C και με τελική επιμήκυνση στους 72°C για 5 min.

Τα προϊόντα του PCR παρέμειναν για 16h στους 37°C σε 24 μL που περιείχε 2 μL περιοριστικά ένζυμα *AluI* και 2 μL *TthIII* αντίστοιχως, απαραίτητα για τον καθορισμό των MMP-1 και των MMP-3 γονοτύπων.

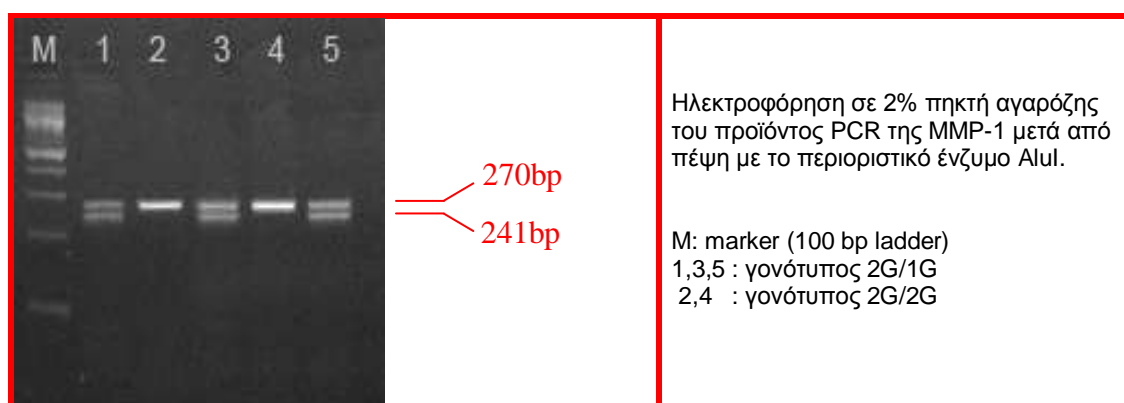
Οι ζώνες των προϊόντων της PCR για την MMP-1 και για την MMP-3 ήταν αντίστοιχα 269 και 129 bp.

Η ανίχνευση μιας μόνο ζώνης DNA μεγέθους 269 bp, υποδηλώνει ομοζυγωτία του αλληλόμορφου MMP-1 2G, τριών ζωνών 269, 241 και 28 bp ετεροζυγωτία για τα αλληλόμορφα MMP-1 2G και MMP-1 1G, ενώ δύο ζωνών 241 και 28 bp ομοζυγωτία για το αλληλόμορφο MMP-1 1G (Εικόνα 9 - πίνακας 1).

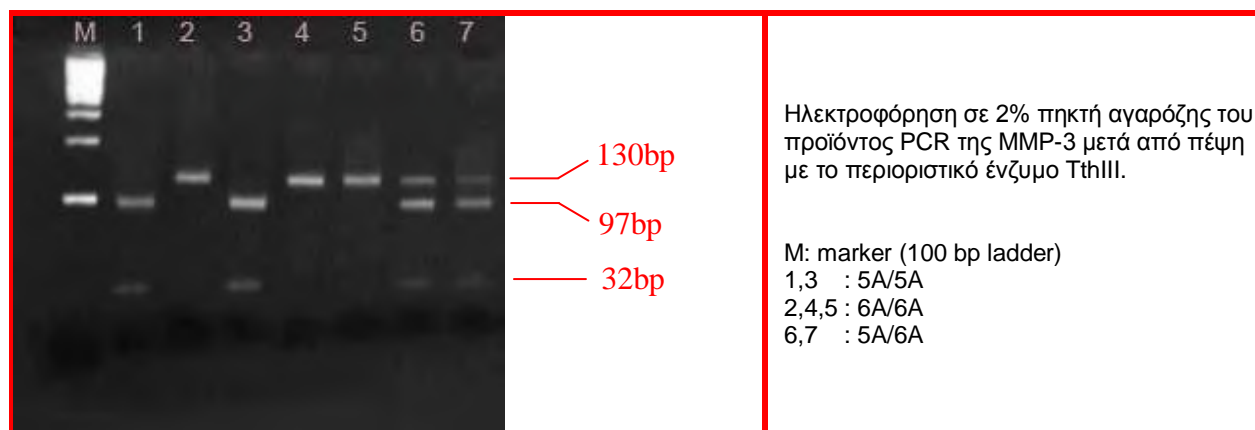
Ομοίως, για την MMP-3, το αλληλόμορφο 6A αναμένεται στη ζώνη 129 bp, το αλληλόμορφο 5A στις ζώνες 97 και 32 bp, ενώ οι ετεροζυγώτες εμφανίζουν και τις τρεις ζώνες 129-97-32 bp ((Εικόνα 9 - πίνακας 1).

Με αυτόν τον τρόπο επιτεύχθηκε τελικά ο γονοτυπικός έλεγχος των 396 ασθενών για τον πολυμορφισμό της MMP-1 και της MMP-3.

Εικόνα 9 (MMP-1)



Εικόνα 9 (MMP-3)



MMP-1

2G/2G	270 bp
2G/1G	270/269+241+28 bp
1G/1G	241+28 bp

MMP-3

6A/6A	130 bp
6A/5A	130/129+97+32 bp
5A/5A	97+32 bp

Πίνακας 1

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κατανομή των γονοτύπων της MMP-1 και MMP-3 αντιστοιχεί σε αυτά που προβλέπει η αρχή των Hardy-Weinberg ή αλλιώς βρίσκονται σε Hardy-Weinberg (H-W) ισορροπία⁹¹. Η ισορροπία Hardy-Weinberg (H-W) εξετάσθηκε με τη χρήση του exact test από το ειδικό πρόγραμμα GENEPOP version 3.4 (www.genepop.curtin.edu.au).

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσο όρο \pm τυπική απόκλιση (MD \pm SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτη τιμή ή ποσοστό %. Η σύγκριση ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο χ^2 . Η σύγκριση ανάμεσα σε συνεχείς μεταβλητές, έγινε με τους παραμέτρους του Mann-Whitney test.

Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) για πιθανές συσχετίσεις των διαφόρων αλληλόμορφων ή των γονοτύπων. Επιπλέον, ο λόγος αναλογιών (odds ratio), που υπολογίστηκε με τη λογιστική παλινδρόμηση με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals), χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης συσχέτισης μεταξύ πολυμορφισμών και ασθένειας

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε το $p < 0,05$. Για την παραπάνω στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Ο έλεγχος των πολλαπλών συγκρίσεων για τους δύο πολυμορφισμούς, έγινε χρησιμοποιώντας την διόρθωση κατά Bonferroni. Το επίπεδο σημαντικότητας (p) ήταν ίσο με 0.025 ($0.05/2=0.025$)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά για τις ανάγκες αυτής της διατριβής, συγκεντρώθηκαν 396 δείγματα αίματος και για τις τρεις κατηγορίες των ασθενών. Πιο αναλυτικά, 182 δείγματα συγκεντρώθηκαν από ασθενείς με μονόπλευρο ή ετερόπλευρο ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο (XFS), οι 92 από τους οποίους ήταν ασθενείς με μονόπλευρο ή ετερόπλευρο ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (XFS /+ G) και οι 90 ήταν ασθενείς χωρίς γλαύκωμα (XFS / -G) και 214 δείγματα συγκεντρώθηκαν από υγιείς μάρτυρες.

Η μέση ηλικία για τους ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ήταν τα 71.3 ± 7.7 έτη, για τους ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο τα 72.9 ± 6.1 έτη και για τους υγιείς μάρτυρες τα 71.8 ± 7.8 έτη (Πίνακας 2). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά την ηλικία και το φύλο, ανάμεσα σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και υγιείς μάρτυρες ($p=0,6$), όπως επίσης και ανάμεσα σε ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και υγιείς μάρτυρες ($p=0,61$) καθώς και μεταξύ ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ($p=0.6$).

CONTROL	XFS/-G	XFS/+G
(n=214)	(n=90)	(n=92)
71.8 ± 7.8 έτη	72.9 ± 6.1 έτη	71.3 ± 7.7 έτη

Πίνακας 2: Η ηλικιακή κατανομή

Πιο αναλυτικά, με XFS/+G έπασχαν 34 άνδρες και 58 γυναίκες, με XFS/-G 37 άνδρες και 53 γυναίκες, ενώ οι CONTROL περιελάμβαναν 92 άνδρες και 122 γυναίκες (Πίνακας 3).

	CONTROL	XFS/-G	XFS/+G
ΑΝΤΡΕΣ	92 (43.0%)	37 (41.1%)	34 (36.9%)
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	122 (57.0%)	53 (58.9%)	58 (63.1%)
ΣΥΝΟΛΟ	214	90	92

Πίνακας 3. Η κατανομή ανδρών γυναικών ανά κατηγορία

Η κατανομή των γονοτύπων και των αλληλόμορφων φαίνεται στον πίνακα 4.

Και για τους δύο πολυμορφισμούς της MMP1 και της MMP3, η κατανομή των συγκεκριμένων γονοτύπων και των αλληλόμορφων τους, στο σύνολο των ασθενών με ψευδοαποφολίωση (XFS) σε σχέση με τους μάρτυρες (CONTROLS), δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.19$ και $p=0.99$).

Επιπλέον η κατανομή αυτών των γονοτύπων και των αλληλόμορφων τους και για τους δύο πολυμορφισμούς, στις επιμέρους ομάδες XFS/+G and XFS/-G σε σχέση με τους μάρτυρες, δεν ήταν στατιστικά σημαντική (MMP1: $p=0.10$ και 0.70 αντιστοίχως, και MMP3: $p=0.94$ και 0.48 αντιστοίχως).

Πίνακας 4: Genotype and allele distribution frequencies of the MMP1 -1607 polymorphism and the MMP3 -1171 polymorphism.

	<u>XFS</u>	<u>p-value</u>	<u>XFS/+G</u>	<u>p-value</u>	<u>XFS/-G</u>	<u>p-value</u>	<u>Controls</u>
	<u>Total</u>		(n=92)		(n=90)		(n=214)
	(n=182)						
<u>MMP-1</u>							
2G/2G (%)	24 (13.2)		11 (11.9)		13 (14.4)		39 (18.2)
2G/1G (%)	89 (48.9)		42 (45.7)		47 (52.3)		110 (51.4)
1G/1G (%)	69 (37.9)	0.19	39 (42.4)	0.10	30 (33.3)	0.70	65 (30.4)
1G (%)	227 (62.4)		120 (65.2)		107 (59.5)		240 (56.1)
2G (%)	137 (37.6)	0.07	64 (34.8)	0.04	73 (40.5)	0.44	188 (43.9)
<u>MMP-3</u>							
6A/6A (%)	45 (24.7)		25 (27.2)		17 (18.9)		54 (25.2)
6A/5A (%)	87 (47.8)		42 (45.6)		45 (50.0)		101 (47.2)
5A/5A (%)	50 (27.5)	0.99	25 (27.2)	0.94	28 (31.1)	0.48	59 (27.6)
5A (%)	187 (51.4)		92 (50.0)		101 (56.1)		219 (51.2)
6A (%)	177 (48.6)	0.99	92 (50.0)	0.79	79 (43.9)	0.29	209 (48.8)

Genotype and allele distribution frequencies of the MMP1 -1607 polymorphism and the MMP3 -1171 polymorphism in the exfoliation syndrome (XFS Total), exfoliation syndrome with glaucoma (XFS/+G), exfoliation glaucoma without glaucoma (XFS/-G) and control groups. The p-values for comparing each diseased group with the controls are also shown.

Τα αποτελέσματα της επίδρασης των γονοτύπων στον καθορισμό της ευπάθειας για το νόσημα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και βασίζονται στο καθεστώς φορέας του αλληλίου κινδύνου, θεωρώντας τα μοντέλα κληρονόμησης αντίθεσης αλληλίων, επικρατητικό και υπολειπόμενο.

Το επικρατούν και το υπολειπόμενο μοντέλο έδειξαν, ότι ο πολυμορφισμός της MMP-1 δε συσχετίζεται με το ολικό XFS OR=1.51 (0.87-2.46) και OR=0.73 (0.46-1.13), αντίστοιχα). Εντούτοις, η αντίθεση αλληλίου για τον πολυμορφισμό της MMP-1 έδειξε μία τάση για σημαντική συσχέτιση με το γκρουπ των XFS/-G: 1.47 (1.03-2.10) ($p=0.04$). Αυτή η συσχέτιση, θεωρήθηκε ως μη σημαντική, μετά τη διόρθωση για πολλαπλούς ελέγχους (επίπεδο σημαντικότητας < 0.025)

Ο πολυμορφισμός της MMP-3 δε συσχετίστηκε με το ολικό XFS για την αντίθεση αλληλίου, για το επικρατητικό και για το υπολειπόμενο μοντέλο OR=0.90 (0.68-1.19), OR=1.09 (0.68-1.65) και OR=1.03 (0.66-1.54) αντίστοιχα.

Πίνακας 5: Influence of genotypes on disease susceptibility based on carrier status of risk allele considering dominant or recessive model

MMP-1 (-1607 1G/2G)					MMP-3 (-1171 5A/6A)			
<i>Allele contrast</i>	2G	1G	OR(95%CI)	p	6A	5A	OR(95%CI)	p
Controls	188	240	Reference		209	219	Reference	
Patients-XFS/+G	227	137	1.30 (0.98-1.73)	0.07	177	187	0.90 (0.68-1.19)	0.99
Patients-XFS/-G	120	64	1.47 (1.03-2.10)	0.04	92	92	0.95 (0.68-1.35)	0.79
Patients-XFS total	107	73	1.15 (0.81-1.64)	0.44	79	101	0.75 (0.53-1.06)	0.29
<i>Dominant model</i>	2G/-	-/-	OR(95%CI)*	P	6A/-	-/-	OR(95%CI)*	p
Controls	165	39	Reference		160	54	Reference	
Patients-XFS/+G	81	11	1.61 (0.78-3.35)	0.18	67	25	0.89 (0.50-1.53)	0.68
Patients-XFS/-G	77	13	1.33 (0.68-2.65)	0.46	63	17	1.42 (0.74-2.61)	0.25
Patients-XFS total	158	24	1.51 (0.87-2.46)	0.20	140	42	1.09 (0.68-1.65)	0.91
<i>Recessive model</i>	2G/2G	1G/-			6A/6A	5A/-		
Controls	65	149	Reference		59	155	Reference	
Patients-XFS/+G	39	53	0.62 (0.43-0.98)	0.05	25	67	1.04 (0.58-1.73)	0.93
Patients-XFS/-G	30	60	0.90 (0.50-1.48)	0.65	28	62	0.86 (0.49-1.38)	0.57
Patients-XFS total	69	113	0.73 (0.46-1.13)	0.13	53	129	1.03 0.66-1.54)	0.97

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ψευδοαποφολίδωση είναι αποτέλεσμα μίας περίπλοκης διαδικασία στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της οποίας, συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Μεταξύ των μη γενετικών παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου είναι η υπέρυθρη ακτινοβολία, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η μόλυνση από ιούς και τα τραύματα⁷⁰

Η υπόθεση της γενετικής προδιάθεσης της νόσου στηρίζεται στο γεγονός ότι το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο παρατηρείται πολύ συχνά σε μέλη της ίδιας οικογένειας.⁸⁵ Έρευνες σε μονοζυγωτικούς διδύμους κατέδειξε τον σημαντικό ρόλο των γενετικών παραγόντων⁸⁵.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα από αναλύσεις διαχωρισμού που έγιναν στον πληθυσμό της Φιλανδίας, έδειξαν ότι η κληρονομικότητα είναι σημαντικός παράγοντας για την εκδήλωση της νόσου⁷⁰.

Πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της LOX1 (lysyl oxidase-like 1), σχετίζονται με το φαινότυπο της ψευδοαποφολίδωσης³⁹. Η σύνδεση του LOX1 με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, έχει μελετηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες³²⁸, στην Αυστραλία³³¹, στην Ινδία³²⁹ και στην Ιαπωνία³³⁰.

Από τις δύο ποικιλίες των εξονίων του LOX1, ο πολυμορφισμός *rs3825942* φαίνεται να είναι περισσότερο συνδεδεμένος με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, σε σχέση με τον πολυμορφισμό *rs104866*. Θα πρέπει ακόμη να τονισθεί ότι δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας³³², το χρωστικό γλαύκωμα³³³ και το γλαύκωμα κλειστής γωνίας³³⁴.

Επιπλέον, η ύπαρξη του πολυμορφισμού της LOXL1 και σε φυσιολογικά άτομα²⁹⁰, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι προστατευτικά γονίδια ή και περιβαλλοντικοί παράγοντες καθυστερούν την ανάπτυξη του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Περαιτέρω έρευνες θα χρειαστούν για τον εντοπισμό αυτών των γονιδίων καθώς και για τη συμμετοχή διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, αρκετοί ανοσολογικοί παράγοντες ενοχοποιήθηκαν για την παθογένεια των διαφόρων τύπων γλαυκώματος, όπως προκύπτει από τη μελέτη των Stephanie C. Joachim, Diana Wuenschig, Norbert³³⁵. Στη συγκεκριμένη αυτή μελέτη, μεταξύ άλλων, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο προφίλ των IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με ψευδοαποφολιδωση. Παρατηρήθηκε ότι αυτοί οι παράγοντες δεν αποτελούν την πρωταρχική αιτία αλλά φαίνεται να συμμετέχουν στην εξέλιξη της νόσου.

Ο Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), είναι μία κυτταροκίνη, που συμμετέχει τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, όπως η φλεγμονή, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση³⁴⁴ και η οποία αυξάνεται σε αρκετές νευροεκφυλιστικές νόσους, συμπεριλαμβανομένων της σκλήρυνση κατά πλάκας³⁴², της νόσου του Πάρκινσον³⁴² και της νόσου του Αλτσχάιμερ³⁴². Βρίσκεται ακόμη στα μικρογλοιακά κύτταρα και στα αστροκύτταρα της κεφαλής του οπτικού νεύρου των γλαυκωματικών ασθενών³⁴³.

Μελέτες *In vitro* αποδεικνύουν ότι ο TNF-α είναι ικανός να προάγει τη σύνθεση και τη δραστηριότητα των MMPs³³⁶. Στην μελέτη των Imran M. και συν., διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός στο γονίδιο του TNFa -308 G/A, συσχετίστηκε με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα¹⁹⁰. Στην ίδια μελέτη, μελετήθηκε και το επίπεδο της IgE στον ορό των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, καθώς και στον ορό φυσιολογικών ατόμων και δεν βρέθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές κατηγορίες.

Οι GSTs είναι μία οικογένεια ενζύμων, που παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση και στην απομάκρυνση των καρκινογόνων, των τοξινών και των διαφόρων φαρμάκων³³⁷. Σε μελέτη των Yilmaz A και συν., έγινε προσπάθεια συσχετισμού πολυμορφισμών των γονιδίων της GST (Glutathione S-Transferase), (GSTM1, GSTT1, GSTP1) με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο³¹⁵. Στη συγκεκριμένη μελέτη δε διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση των πολυμορφισμών της GSTs με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο.

Πολλές μελέτες επίσης, αποδεικνύουν ότι οι MMPs και οι TIMPs μπορούν να συμμετέχουν στην παθογένεση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Οι Schlötzer-Schrehardt και συν.²⁵¹ έδειξαν ότι τροποποιημένη πρωτεολυτική ικανότητα είναι παρούσα σε οφθαλμούς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, σε οφθαλμούς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και με τον τρόπο αυτό εξηγείται εν μέρει, η αυξημένη συγκέντρωση εξωκυττάριου υλικού που παρατηρείται στις ανωτέρω καταστάσεις.

Η μελέτη αυτή, καταδεικνύει μία σημαντικά στατιστική μείωση του λόγου MMP-2/TIMP-2 στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα²⁵¹. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Määtä και συν.¹⁷⁶ Επιπλέον, σε μία ανοσοιστοχημική μελέτη των Rönkkö και συν.³⁴⁷, διαπιστώθηκε μειωμένος λόγος των MMPs σε σχέση με τους TIMPs στο δικτυωτό σχηματισμό των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα³⁴⁷.

Σε άλλη μελέτη³⁴⁶, διαπιστώθηκε ότι οι οφθαλμοί με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης έχουν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση της TIMP-1 στο υδατοειδές υγρό (9.76 ng/ml κατά μέσο όρο) σε σχέση με τους μάρτυρες (5.73 ng/ml, κατά μέσο όρο). Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα των TIMP-1 και MMP-9 στο υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, μπορεί να σημαίνουν ελάττωση της πρωτεολυτικής δραστηριότητας³⁴⁶.

Ωστόσο, ακόμη δεν γνωρίζουμε, εάν η τροποποιημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα είναι η πρωταρχική βλάβη ή το αποτέλεσμα αυτής. Η αυξημένη συγκέντρωση του εξωκυττάριου υλικού στο διηθητικό ηθμό, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος και αποδίδεται στη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή και στην αποδόμηση του εξωκυττάριου υλικού. Η αυξανόμενη εναπόθεση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας μπορεί να αποτελεί ένα σήμα για την αύξηση της σύνθεσης των MMPs¹⁹⁸.

Οι συγκεκριμένοι λειτουργικοί πολυμορφισμοί της MMP-1 (1G/2G,-1607) και της MMP-3 (5A/6A,-1171) μελετήθηκαν σε πολλές ασθένειες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς³¹³.

Συσχετίστηκαν μεταξύ άλλων με τον καρκίνο του εντέρου⁹⁷, με τον καρκίνο στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας^{341,338}, με τον καρκίνο του πνεύμονα³⁴¹, με το μελάνωμα³³⁹, με ασθένειες της καρωτίδας⁷⁹ καθώς και με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁸⁶.

Διαπιστώθηκε, ότι η προσθήκη (2G) ή η έλλειψη (1G) στην περιοχή του υποκινητή, στη θέση -1607 bp, επηρεάζει την μεταγραφή του γονιδίου της MMP1 (rs1799750, chr.11q22-q23). Ο υποκινητής 2G προάγει μεγαλύτερη δραστηριότητα μεταγραφής από τον υποκινητή 1G³¹³.

Επιπλέον, η προσθήκη μίας μονής βάσης αδενίνης (6A) ή η αφαίρεση (5A) στην περιοχή του υποκινητή στη θέση -1171 bp (rs3025058, chr.11q23), επηρεάζει την έκφραση της MMP-3. Η παρουσία του αλληλόμορφου 5A αυξάνει τα επίπεδα μεταγραφής της MMP3¹⁰⁸.

Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκε ο συσχετισμός ανάμεσα στους συγκεκριμένους γονιδιακούς πολυμορφισμούς της MMP-1 (-1607, 1G/2G) και της

MMP-3 (-1171,5A/6A) με την εμφάνιση της ψευδοαποφολίδωσης και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που προσπαθεί να συσχετίσει τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς της MMP-1 και της MMP-3 με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο και το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

Στην παρούσα μελέτη, για το πολυμορφισμό της MMP3, για τους ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, με ή χωρίς γλαύκωμα, η αντίθεση αλληλίου δεν έδειξε καμία συσχέτιση, ούτε το κυρίαρχο και το υπολειπόμενο μοντέλο.

Σε ότι αφορά το πολυμορφισμό της MMP1, το κυρίαρχο και το υπολειπόμενο μοντέλο έδειξαν, ότι δε συνδέεται με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, με ή χωρίς γλαύκωμα. Αυτό όμως που διαπιστώσαμε με την αντίθεση αλληλίου, είναι μία τάση για συσχέτιση, μεταξύ του αλληλόμορφου της MMP-1 και των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο χωρίς γλαύκωμα. Μετά την διόρθωση για τις πολλαπλές συγκρίσεις, η σχέση αυτή, έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική.

Πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι το υλικό στην μελέτη μας είναι σχετικά μικρό, και γι'αυτό η στατιστική ισχύ της ανίχνευσης του αποτελέσματος είναι περιορισμένη (περίπου 20%). Επιπλέον, οι μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων, τείνουν να υστερούν στην στατιστική ισχύ, για να ανακαλύψουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τη συμβολή των γονιδίων στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.

Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη ικανοποιεί τα κριτήρια που χρειάζονται για να είναι ενημερωτική¹²². Περιλαμβάνει σωστό επιστημονικό σκεπτικό, τους ασθενείς και μάρτυρες χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία και στο φύλο, ενώ οι γονότυποι βρίσκονται σε Hardy-Weinberg (H-W) ισορροπία⁹¹. Παράλληλα έχει όλους τους περιορισμούς, που πρέπει να διέπουν μία γενετική μελέτη³⁵.

Μία μελλοντική μετά-ανάλυση πολλαπλών μελετών θα έχει έναν ξεκάθαρο ρόλο στο να προσφέρει τη δυνατότητα μιας ανάλυσης με αυξημένη στατιστική ισχύ¹²².

Μελλοντικές συνεργατικές μελέτες θα είναι δυνατό να επιτρέψουν τη συνάθροιση των δεδομένων τους, παρέχοντας μεγαλύτερη ισχύ για την ανίχνευση σημαντικών συσχετίσεων. Επιπλέον, κοινοπραξίες ερευνητικών ομάδων που διεξάγουν μελέτες υποψηφίου γονιδίου ή μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης θα είναι σε θέση να επαληθεύσουν την εγκυρότητα των παρόντων ευρημάτων¹²³

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο αποτελεί σήμερα ένα ανοικτό πεδίο έρευνας και κλινικής μελέτης. Υπάρχουν πολλά σημεία που πρέπει να αποσαφηνιστούν για να καθοριστούν με ακρίβεια τα επιμέρους στοιχεία της πάθησης.

Ως προς την παθογένεια, πρέπει να διευκρινιστεί η ακριβής αιτιολογία της νόσου, ο ρόλος των διαφόρων εξωγενών (περιβάλλον, τοξικές ουσίες, διατροφή, τραύμα, λοιμώξεις) και ενδογενών (γονίδια) παραγόντων στις παθολογικές διεργασίες και η συμπεριφορά των ιστών που συμμετέχουν στην εκδήλωση του συνδρόμου, τόσο σε μοριακό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο ομοιοστατικών μηχανισμών. Απαιτείται επίσης, περαιτέρω μελέτη για τον ακριβή προσδιορισμό της βιοχημικής σύστασης και δομής του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού, των σταδίων παραγωγής και έκκρισης του από το κύτταρο και του τρόπου οργάνωσης του σε ινώδες δίκτυο.

Αλλά και στον κλινικό τομέα υπάρχουν σημαντικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν, όπως ποιοι είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την ετερόπλευρη, ή την αμφοτερόπλευρη εμφάνιση της νόσου, γιατί η τελευταία εκδηλώνεται με διαφορετική βαρύτητα σε κάθε ασθενή, γιατί ορισμένα περιστατικά εμφανίζουν γλαύκωμα και άλλα όχι, ποιες είναι οι κλινικές επιπτώσεις της συστηματικής διάστασης της πάθησης και με ποιους τρόπους θα μπορούσε να αναπτυχθεί μια μέθοδος ανίχνευσης, πολύ πρώιμων και μη εμφανών αλλαγών στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η ταχύτερη δυνατή διάγνωση.

Η σε βάθος ανάλυση των χαρακτηριστικών του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου και κατ'επέκταση του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος, θα βοηθήσει όχι μόνο στην καλύτερη κατανόηση των οφθαλμικών παθολογικών καταστάσεων με τις οποίες το σύνδρομο σχετίζεται, αλλά ενδεχομένως και στη διευκρίνιση της παθοφυσιολογίας σοβαρών συστηματικών παθήσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alexander JP, Bradley JM, Gabourel JD, Acott TS. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:2520–2528.
2. Aasved H. The frequency of fibrillographia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation) in patients with open angle glaucoma. Acta Ophthalmol 1971a; 49: 194-210
3. Aasved H. Study of relatives of persons with fibrillographia epitheliocapsularis (pseudoexfoliation of the lens capsule). Acta Ophthalmol (Copenh) 1975; 53: 879-886
4. Alamdari DH, Kostidou E, Paletas K, Sarigianni M, Konstas AG, Karapiperidou A, Koliakos G. High sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for measuring protein carbonyl in samples with low amounts of protein. Free Radic Biol Med. 2005 Nov 15;39(10):1362-7. Epub 2005 Aug 19
5. Alfaiate M, Leite E, Mira J, Cunha-Vaz JG. Prevalence and surgical complications of pseudoexfoliation syndrome in Portuguese patients with senile cataract. J Cataract Refract Surg 1996; 22: 972-976
6. Anastasi G, Romeo G, Santoro A, Scullica L. Iris ultrastructural changes in senile pseudo-exfoliation. So-called fibrillographia epithelio-capsularis. Ophthalmologica. 1974;168(2):109-21.
7. Armstrong PW, Moe GW, Howard RJ, Grima EA, Cruz TF. Structural remodelling in heart failure: gelatinase induction. Can J Cardiol 2004;10:214-220.

8. Avramides S, Traianidis P, Sakkiass G. Cataract surgery and lens implantation in eyes with exfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 1997 May;23(4):583-7.
9. Baba H. Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;221:106-109
10. Ball SF. Exfoliation syndrome prevalence in the glaucoma population of South Louisiana. *Acta Ophthalmol* 1988; 184: 93-98
11. Baltatzis S, Georgopoulos G, Theodossiadis P. Fibrin reaction after extracapsular cataract extraction: A statistical evaluation. *Eur J Ophthalmol* 1993; 3: 95-97
12. Baramova E, Foidart JM. Matrix metalloproteinase family. *Cell Biol Int* 1995;19:239–242.
13. Barcellos C, Bastos FI. Are geoprocessing, environment, and health a possible combination? *Cad Saude Publica.* 1996 Jul;12(3):389-397
14. Bartholomew RS. Anterior chamber depth in eyes with pseudoexfoliation. *Br JOphthalmol* 1980; 64: 322-323
15. Basset P, Okada A, Chenard MP, Kannan R, Stoll I, Anglard P, Bellocq JP, Rio MC. Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression: therapeutic implications. *Matrix Biol* 1997;15:535-541.
16. Baudouin C, Hofman P, Brignole F, Bayle J, Loubière, Gastaud P. Immunocytology of cellular components in vitreous and subretinal fluid from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 1991;203:38–46.
17. Bachmeier BE, Nerlich AG, Boukamp P, Lichtinghagen R, Tschesche H, Fritz H, Fink E. Human keratinocyte cell lines differ in the expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases -1,-8 and – 13 and of TIMP-1. *Biol Chem* 2000;381:509-516.

18. Behzadian MA, Wang X-L, Windsor LJ, Ghaly N, Caldwell RB. TGF- β increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9: possible role of glial cells in endothelial cells in endothelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:853–859.
19. Benaud C, Dickson RB, Thompson EW. Roles of the matrix metalloproteinases in mammary gland development and cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998 Jul;50(2):97-116
20. Berlau J, Lorenz P, Beck R, Makovitzky J, Schlötzer-Schrehardt U, Thiesen HS, Guthoff R. Analysis of aqueous humour proteins of eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 743-746
21. Bertelsen TI. Diagnostic methods of unilateral exophthalmus. *Ophthalmologica.* 1966;151(3):309-30.
22. Bertelsen T.I, P.A. Drablos, P.R. Flood. The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. *Fibrilopathia epitheliocapsularis.* *Acta Ophthalmol* 1964; 42:1096–1113.
23. Bertelsen S, Lindahl A. Aneurysms of the coronary arteries; Bergmanson JP, Jones WL, Chu LW. Ultrastructural observations on (pseudo-) exfoliation of the lens capsule: a re-examination of the involvement of the lens epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1984 Feb;68(2):118-23.
24. Blika S, Ringvold A, Braathen LN, Juel E. ABO-blood groups and D-antigen in simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1984 Dec;62(6):1009-13.
25. Borden P, Heller RA. Transcriptional control of matrix metalloproteinases and the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *Crit Rev Euk Gene Exp* 1997;7:159 –178

26. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. . *Biochim Biophys Acta*. 2000 Mar 7;1477(1-2):267-83.
27. Brooks AM, Gillies WE. Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 249-254
28. Brooks AM, Gillies WE. The presentation and prognosis of glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. 1988 Feb;95(2):271-6.
29. Brown D, Bishop P, Hamdi H, Kenney MC. Cleavage of structural components of mammalian vitreous by endogenous MMP-2. *Curr Eye Res* 1996;15:439–445.
30. Brown D, Hamdi H, Bahri S, Kenney MC. Characterization of an endogenous metallo-proteinase in human vitreous. *Curr Eye Res* 1994;13:639–647.
31. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006;11:529-543.
32. Buttice G, Quinones S, Kurkinen M. The AP-1 site is required for basal expression but is not necessary for TPA response of the human stromelysin gene. *Nucleic Acids Res* 1991;19:3723–3731.
33. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney A, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye* 2002; 16: 216-266
34. Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM. Serum containing chemoattractants for human retinal epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1830-1833.
35. Cardon LR, Bell JL. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001; 2:91-9.

36. Carpel EF. Pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 692-694
37. Cashwell LF, Shields MB. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. Prevalence in open-angle glaucoma and non-glaucoma populations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 184: 99-102
38. Cejková J, Lojda Z. The damaging effect of UV rays below 320 nm on the rabbit anterior eye segment. II. Enzyme histochemical changes and plasmin activity after prolonged irradiation. *Acta Histochem.* 1995 Apr;97(2):183-8
39. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:88-91.
40. Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 3;89(17):1260-70
41. Chern KC, Meisler DM, Rockwood EJ, Lowder CY *Am J Ophthalmol.* 1994 Sep 15;118(3):392-3. Pseudoexfoliation syndrome masquerading as uveitis.
42. Chintala SK, Wang N, Diskin S, Mattox C, Kagemann L, Fini ME, Schuman JS. Matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) is associated with leaking glaucoma filtering blebs. *Exp Eye Res.* 2005 Oct;81(4):429-36.
43. Clements DB. Glaucoma in the Isle of Man with special reference to pseudo-capsular exfoliation. *Br J Ophthalmol.* 1968 Jul;52(7):546-9.
44. Colin J, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 184: 86-89
45. Converse CA, McFarlane SC. Apolipoprotein E levels in retinitis pigmentosa retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(suppl):891
46. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, Loftsdottir M, Sverrisson T, Thorgeirsson E, Jonasson F, Gottfredsdottir M, Allingham RR. Is

- pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet.* 1998 Dec;19(4):175-85
47. Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC. Pseudoexfoliative disease of the lens: A study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 462-472
 48. Davison JA. Capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 582-589
 49. Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, Vachon JR, Inada M, Krane SM, Whittaker P, Aikawa M. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2005;112:2708-2715.
 50. Detorakis ET, Kozobolis VP, Pallikaris IG, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002; 80: 612-616
 51. Dickson DH, Ramsay MS. Fibrillography epitheliocapsularis (pseudoexfoliation): a clinical and electron microscope study. *Can J Ophthalmol.* 1975 Apr;10(2):148-61.
 52. Di Girolamo N, Lloyd A, McCluskey P, Filipic M, Wakefield D. Increased expression of matrix metalloproteinases in vivo in scleritis tissue and in vitro in cultured human scleral fibroblasts. *Am J Pathol.* 1997 Feb;150(2):653-66.
 53. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Dec;41(13):4142-9..
 54. Dong X, Shi W, Zeng Q, Xie L. Roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fungal pathogens in cornea. *Curr Eye Res.* 2005 Aug;30(8):613-20.

55. Drolsum L, Haaskjold E, Davanger M. Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993a; 71: 765-770
56. Detorakis ET, Koukoula S, Chrisohoou F, Konstas AG, Kozobolis VP, Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome. *Cornea* 2005; 24: 688-691
57. Dvorak –Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol.* 1954 Jan;37(1):1-12
58. Eagle RC Jr, Font RL, Yanoff M, Fine BS. Proliferative endotheliopathy with iris abnormalities. The iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1979 Nov;97(11):2104-11.
59. Ekström C. Prevalence of pseudoexfoliation in a population of 65.74 years of age. *Acta Ophthalmol* 1987; 182: 9.10
60. Edwards DR, Rocheleau H, Sharma RR, Wills AJ, Cowie A, Hassell JA, Heath JK. Involvement of AP1 and PEA3 binding sites in the regulation of murine tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) transcription. *Biochim Biophys Acta* 1992;1171:41–55.
61. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, Heath JK. Transforming growth factor-beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J* 1987;6:1899–904.
62. Eichler W, Friedrichs U, Thies A, Tratz C, Wiedermann P. Modulation of matrix metallo-proteinase and TIMP-1 expression by cytokines in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43: 2767-2773.
63. El-Shabrawi Y, Walch A, Hermann J, Egger G, Foster CS. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune

- uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor. *J Neuroimmunol* 2004;155:13-20.
64. Erickson PA, Fisher SK, Anderson DH, Stern WH, Borgula Retinal detachment in the cat: the outer nuclear and outer plexiform layers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:927-942.
 65. FitzSimon JS, Mulvihill A, Kennedy S, Finch A, Collum LM, Eustace P. Association of HLA type with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80(5):402-4
 66. Flammer J. Innovative glaucoma therapy. *Ophthalmologe*. 2001 Oct;98(10):923-4
 67. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:478-84.
 68. Forsius H, Luukka H. Pseudoexfoliation of the anterior capsule of the lens in Lapps and Eskimos. *Can J Ophthalmol*. 1973 Apr;8(2):274-7
 69. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988; 184: 71-85
 70. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Jarvela I, Forsius H. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subsample of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:500-7.
 71. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Dec;85(24):9748-52.
 72. Friedburg D, Bischof G. Fluoroangiographic findings in the pseudo-exfoliation syndrome. *Cesk Oftalmol*. 1982 Jul;38(4):282-6
 73. Futa R, Inada K, Nakashima H, Baba H, Kojima Y, Okamura R, Araki S. Familial amyloidotic polyneuropathy: ocular manifestations with clinicopathological observation. *Jpn J Ophthalmol*. 1984;28(3):289-98.

74. Garner A, Alexander RA. Pseudoexfoliative disease: histochemical evidence of an affinity with zonular fibres. *Br J Ophthalmol*. 1984 Aug;68(8):574-80
75. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM, Mela EK, Lamari F, Karamanos NK. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 572-575
76. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK, Exarchou A, Ziouti N, Assouti M, Vynios DH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 2002; 34:165-71.
77. Geanon JD, Tripathi BJ, Tripathi RC, Barlow G. Tissue plasminogen activator in avascular tissues of the eye: a quantitative study of its activity in the cornea, lens and aqueous and vitreous humors of dog, calf and monkey. *Exp Eye Res* 1987;44:55-63
78. Gharagozloo NZ, Baker RH, Brubaker RF. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 473.478
79. Ghilardi G, Biondi ML, DeMonti M, Turri O, Guagnellini E, Scorza R. Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with carotid artery stenosis. *Stroke* 2002; 33:2408-12.
80. Gillies WE. Trabeculotomy in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol*. 1977 Apr;61(4):297-8.
81. Gillies WE. Corticosteroid-induced ocular hypertension in pseudo-exfoliation of lens capsule. *Am J Ophthalmol*. 1970 Jul;70(1):90-5
82. Gillies WE, Brooks AM. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002 Jun;30(3):176-87.
83. Goder GJ, Rechlin RG. The exfoliation in the Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:44-7.

84. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol.* 1997 Oct;742:111-22.
85. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Chronic open-angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma* 1999; 8:134-9.
86. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2435-2446
87. Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metallo-proteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 1995;64:1513–1520.
88. Gonin J. Pathogénie et anatomie pathologique des décollements rétiens. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1920;33:1-18.
89. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 333-336
90. Guzek JP, Holm M, Cotter JB, Cameron JA, Rademaker WJ, Wissinger DH, Tonjum AM, Sleeper LA. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology.* 1987 May;94(5):461-6.
91. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggellakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, Konitsiotis S, Paterakis K, Poultzidi A, Tsimourtou V, Ralli S, Gourgoulisanis K, Zintzaras E. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol* 2007; 14:1275-80.
92. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jul;119(7):1023-31.

93. Harding JJ, Egerton M, van Heyningen R, Harding RS. Diabetes, glaucoma, sex, and cataract: analysis of combined data from two case control studies. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jan;77(1):2-6.
94. Hattori Y. Corneal endothelial examination of pseudoexfoliation syndrome]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1990 Oct;94(10):957-63
95. Henry JC, Krupin T, Schmitt M et al. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987; 94: 545-552
96. Hepsen IF, Yağci R, Keskin U. Corneal curvature and central corneal thickness in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2007 Oct;42(5):677-80.
97. Hinoda Y, Okayama N, Takano N, Fujimura K, Suehiro Y, Hamanaka Y, Hazama S, Kitamura Y, Kamatani N, Oka M. Association of functional polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 genes with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102:526-9.
98. Hiscott P, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unexpected expression of thrombospondin 1 by corneal and iris fibroblasts in the pseudoexfoliation syndrome. *Hum Pathol*. 1996 Dec;27(12):1255-8.
99. Ho JN, Lee YH, Lee YD, Jun WJ, Kim HK, Hong BS, Shin DH, Cho HY. Inhibitory effect of Aucubin isolated from *Eucommia ulmoides* against UVB-induced matrix metalloproteinase-1 production in human skin fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005 Nov;69(11):2227-31.
100. Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. *Oncologist*. 2001;6(5):415-27.
101. Hu DN, McCormick SA, Ritch R. Isolation and culture of iris pigment epithelium from iridectomy specimens of eyes with and without exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 89.94

102. Hu DN, Ritch R. Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2001; 10:152-157
103. Hunt RC, Fox A, Pakalnis VA. Cytokines cause cultured retinal pigment epithelial cells to secrete metalloproteinases and to contract collagen gels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3179–86.
104. Immonen I, Salonen EM, Vaheri A, Laatikainen L. Plasmin in the subretinal fluid. *Acta Ophthalmologica* 1988;66:647-665.
105. Immonen I, Stephens RW, Salonen EM, Laatikainen L, Sin PS, Vaheri A. Tissue-type plasminogen activator in the subretinal fluid. *Curr Eye R* 249-252
106. Itoh Y, Nagase H. Preferential inactivation of tissue inhibitor of metallo-proteinases-1 that is bound to the precursor of matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) by human neutrophil elastase. *J Biol Chem* 1995;270:16518–16521.
107. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol*. 2003 May;106(3):215-23.
108. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sanford AJ. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002; 11:569-76.
109. Johnson DH, Brubaker RF. Dynamics of aqueous humor in the syndrome of exfoliation with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1982 May;93(5):629-34
110. Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol* 1998;2:466–471.
111. Jones W, White RE, Magnus DE. Increased occurrence of exfoliation in the male, Spanish American population of New Mexico. *J Am Optom Assoc*. 1992 Sep;63(9):643-8.

112. Ioachim E, Stefaniotou M, Gorezis S, Tsanou E, Psilas K, Agnantis NJ. Immunohistochemical study of extracellular matrix components in epiretinal membranes of vitreoproliferative retinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2005 May-Jun;15(3):384-91.
113. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 May-Jun;47(3):235-9.
114. Kähler J, Ewert A, Weckmüller J, Stobbe S, Mittmann C, Köster R, Paul M, Meinertz T, Münzel T. Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Jul;38(1):49-57.
115. Kampik A, Kenyon KR, Michels RG. Epiretinal and vitreous membranes: comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1445-1454.
116. Karjalainen K, Tarkkanen A, Merenmies L. Exfoliation syndrome in enucleated haemorrhagic and absolute glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Jun;65(3):320-2
117. Kasner O, Ibrahim J, Overbury O. Pseudo-exfoliation and chronic angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1997; 38:1053-1054
118. Kawashima Y, Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Ohkawa K, Ohnishi Y. Immunolocalization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human subconjunctival tissues. *Curr Eye Res*. 1998 Apr;17(4):445-51.
119. Kawashima Y, Saika S, Miyamoto T, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S, Ohnishi Y. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases of fibrous human lens capsules with intraocular lenses. *Curr Eye Res*. 2000 Dec;21(6):962-7

120. Kinsey VE. Fundamental Research in the Clinical Specialties Science. 1947 Apr 11;105(2728):373-378.
121. Kitada M, Matsuo T, Yamane T, Hasebe S, Ohtsuki H. Different levels of TIMPs and MMPs in human lateral and medial rectus muscle tissue excised from strabismic patients. *Strabismus*. 2003 Sep;11(3):145-55.
122. Kitsios GD, Zintzaras E. Genomic convergence of genome-wide investigations for complex traits. *Ann Hum Genet* 2009; 73:514-9.
123. Kitsios GD, Zintzaras E. Genome-wide association studies: hypothesis-"free" or "engaged"? *Transl Res* 2009; 154:161-4
124. Konstas AG, Allan D. Pseudoexfoliation glaucoma in Greece. *Eye* 1989; 3: 747-753
125. Kleiner DE Jr, Stetler-Stevenson WG. Structural biochemistry and activation of matrix metalloproteases. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:891-897.
126. Koliakos GG, Konstas AG, Dimitrakoulis N. Possible role of transferrin in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 155.159
127. Koliakos GG, Konstas AG, Triantos A, Ritch R. Increased growth factor activity in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 491.495
128. Koliakos GG, Schlotzer-Schrehardt U, Konstas AG, Bufidis T, Georgiadis N, Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 482-487.
129. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlotzer-Schredhardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 879-883

130. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlotzer-Schredhardt U, et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 353-356
131. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006 Feb;82(2):319-22. Epub 2005 Aug 22.
132. Koliakos GG, Konstas AGP, Hollo G. Biochemistry of exfoliation syndrome. Chapter in: .From exfoliation syndrome to exfoliative glaucoma. book. Editors AGP Konstas, G. Hollo EGS Book 2006
133. Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Aylward GW, Khaw PT. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vision Sci* 1998;39:1524–1529.
134. Konstas AG, Dimitrakoulis N, Kourtzidou O, Filidis K, Bufidis T, Benos A Frequency of exfoliation syndrome in Greek cataract patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996 Oct;74(5):478-82.
135. Konstas AG, Marshall GE, Lee WR. Iris vasculopathy in exfoliation syndrome. An immunocytochemical study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1991 Aug;69(4):472-83
136. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006 Feb;82(2):319-22. Epub 2005 Aug 22.

137. Konstas AG, Tsironi S, Ritch R. Current concepts in the pathogenesis and management of exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Compr Ophthalmol Update* 2006; 7:131-41.
138. Konstas AG, Dutton GN. Exfoliation material on IOLs. *Ophthalmology*. 1992 Nov;99(11):1644
139. Konstas AG, Ritch R, Bufidis T, Morales J, Qi Y, Streeten BW. Exfoliation syndrome in a 17-year-old girl. *Arch Ophthalmol*. 1997 Aug;115(8):1063-7. Review
140. Konstas AG, Allan D. Pseudoexfoliation glaucoma in Greece. *Eye* 1989; 3: 747- 753
141. Konstas AGP. Morphological and clinical studies on the exfoliation syndrome and open angle glaucoma., PhD Thesis, University of Glasgow, 1993
142. Konstas AG, Maltezos A, Mantziris DA, Sine CS, Stewart WC. The comparative ocular hypotensive effect of apraclonidine with timolol maleate in exfoliation versus primary open-angle glaucoma patients. *Eye*. 1999 Jun;13 (Pt 3a):314-8.
143. Konstas AGP, Kozobolis VP, Tersis I, Leech J, Stewart WC. The efficacy and safety of the timolol/dorsolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma. *Eye* 2003; 17: 41-46
144. Konstas AG, Mylopoulos N, Karabatsas CH, Kozobolis VP, Diafas S, Papapanos P, Georgiadis N, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye*. 2004 Sep;18(9):893-9.
145. Konstas AG, Dimitracoulias N, Konstas PA. Exfoliation syndrome and open angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1993 Apr;202(4):259-68. Review

146. Konstas AG, Kozobolis VP, Katsimpris IE, Boboridis K, Koukoula S, Jenkins JN, Stewart WC. Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):653-7
147. Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Aylward GW, Khaw PT. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Jul;39(8):1524-9.
148. Körtje KH, Paulus U, Ibsch M, Rahmann H. Imaging of thick sections of nervous tissue with energy-filtering transmission electron microscopy. *J Microsc*. 1996 Jul;183(Pt 1):89-101
149. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982; 76: 208-212.
150. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997a; 75: 726-729
151. Kozobolis VP, Papatzanaki P, Vlachonikolis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997b; 75: 726.729
152. Kozobolis V.P, Detorakis E.T, Sourvinos G. Loss of heterozygosity in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1255.1260
153. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris M. Crete, Greece Glaucoma Study. *J Glaucoma* 2000; 9: 143.14
154. Krause U, Helve H, Forsius H. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1973; 51: 39.46
155. Kroll AJ, Machemer R. Experimental retinal detachment in the rhesus monkey. III. Electron microscopic comparison of rods and cones. *Am J Ophthalmol* 1969;68:58-77.

156. Küchle M, Nguyen N, Hannappel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995; 27: 136-142
157. Küchle M, Vinos SA, Mahlow J, Green WR. Blood-aqueous barrier in pseudoexfoliation syndrome. Evaluation by immunohistochemical staining of endogenous albumin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 12-18
158. Küchle M, Amberg A, Martus P. Pseudoexfoliation syndrome and secondary cataract. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 862-866
159. Küchle M, Viestenz A, Martus P. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 281-285
160. Kvant A, Shen WY, Sarman S, Seregard S, Steen B, Rakoczy E. Matrix metalloproteinase (MMP) expression in experimental choroidal neovascularization. *Curr Eye Res.* 2000 Sep;21(3):684-90.
161. Laatikainen L. Fluorescein angiographic studies of the peripapillary and perilimbal regions in simple, capsular and low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1971;111:3-83
162. Lambert V, Munaut C, Jost M, Noël A, Werb Z, Foidart JM, Rakic JM. Matrix metalloproteinase-9 contributes to choroidal neovascularization. *Am J Pathol.* 2002 Oct;161(4):1247-53.
163. Lambert V, Wielockx B, Munaut C, Galopin C, Jost M, Itoh T, Werb Z, Baker A, Libert C, Krell HW, Foidart JM, Noël A, Rakic JM. MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization. *FASEB J.* 2003 Dec;17(15):2290-2. Epub 2003 Oct 16.
164. Layden WE, Ritch R, King DG, Teekhasaene C. Combined exfoliation and pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990 May 15;109(5):530-4

165. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, Goldstein M, Sela BA, Lazar M, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2003; 12: 36-39
166. Lemmela S, Forsman E, Sistonen P, Eriksson A, Forsius H, Jarvela I. Genome-wide scan of exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4136-42.
167. Leschey KH, Hackett SF, Singer JH, Campochiaro PA. Growth factor responsiveness of human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:839-846
168. Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):3052-8.
169. Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, Liu Y, Solomon A, Meller D, Tseng SC. Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jan;119(1):71-80.
170. Limb GA, Daniels JT, Pleass R, Charteris DG, Luthert PJ, Khaw PT. Differential expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 by glial Müller cells: response to soluble and extracellular matrix-bound tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol*. 2002 May;160(5):1847-55.
171. Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Hasingland, Sweden. *Acta Ophthalmol* 1984; 62: 217-222
172. Lumme P, Laatikainen LT. Risk factors for intraoperative and early postoperative complications in extracapsular cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 1994; 4: 151.-158
173. Lumme, P. and Laatikainen, L. Exfoliation syndrome and cataract extraction. *Am. J. Ophthalmol*. 1993; 116 :51-55.
174. Määttä M, Tervahartiala T, Harju M, Airaksinen J, Autio-Harmainen H, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous

- humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2005 Feb;14(1):64-9
175. Madden JG, Crowley MJ. Factors in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1982 Jul;66(7):432-7.
 176. Marchenko GN, Strongin AY. MMP-28, a new human matrix metalloproteinase with an unusual cysteine-switch sequence is widely expressed in tumors. *Gene* 2001;265:87–93.
 177. Martel-Pelletier J, Welch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15:805-829.
 178. Matsubara M, Zieske JD, Fini ME. Mechanism of basement membrane dissolution preceding corneal ulceration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3221–3237.
 179. Mccarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol*. 2000 May;129(5):629-33.
 180. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol*. 2001 Oct;13(5):534-40.
 181. Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J, Behrens-Baumann W. Pseudoexfoliation (PEX) syndrome and intraoperative complications in cataract surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2000 Jun;216(6):388-92.
 182. Meyer E, Haim T, Zonis S, Gidoni O, Gitay H, Levanon D, Nir I. Pseudoexfoliation: epidemiology, clinical and scanning electron microscopic study. *Ophthalmologica*. 1984;188(3):141-7.
 183. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1319-1324
 184. Misugi F, Sumi T, Okamoto E, Nobeyama H, Hattori K, Yoshida H, Matsumoto Y, Yasui T, Honda K, Ishiko O. Expression of matrix

- metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in uterine endometrial carcinoma and a correlation between expression of matrix metalloproteinase-7 and prognosis. *Int J Mol Med*. 2005 Oct;16(4):541-6.
185. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol*. 1997 Nov;124(5):685-7
 186. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 685-687
 187. Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, Raizman MB, Fini ME. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J Biol Chem*. 2000 Apr 7;275(14):10405-12.
 188. Moreno-Montañés J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of the pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 383-385
 189. Moreno-Montañés J, Blesa JL. IgG, albumin and total IgG index in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 1995; 73: 249-251
 190. Mossbock G, Renner W, El-Shabrawi Y, Faschinger C, Schmut O, Wedrich A, Zimmermann C, Weger M. TNF-alpha -308 G>A and -238 G>A polymorphisms are not major risk factors in Caucasian patients with exfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2009; 15:518-22.
 191. Murphy G. The regulation of connective tissue metalloproteinases by natural inhibitors. *Agents Actions* 1991;35:69-76.
 192. Murphy G, Doherty AJP. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:120 –125.

193. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997;378:151–160.
194. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
195. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998; 105: 951-968
196. Naumann GO, Erlanger Augenblätter-Group. Exfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extracapsular cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 1988; 184:129-131
197. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Corneal endotheliopathy of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 297.298
198. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompression: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1111-1124
199. Nicolaissen B, Ringvold A, Naess O. Amino acid incorporation in cell cultures from eyes with pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 371.375
200. Occleston NL, Tarnuzzer RW, Waters L. Inhibition of matrix metalloproteinases inhibits anterior segment fibroblast mediated contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:S1014.
201. Ostfeld-Akerblom A. Pseudoexfoliation in Eskimos (Inuit) in Greenland. *Acta Ophthalmol* 1988; 66: 467-468
202. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem* 1992;267:3581–3584.

203. Ozaki M, Lee KY, Vithana EN, Yong VH, Thalamuthu A, Mizoguchi T, Venkatraman A, Aung T. Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3976-80.
204. Pang IH, Hellberg PE, Fleenor DL, Jacobson N, Clark AF. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Aug;44(8):3485-93.
205. Papakonstantinou E, Dionyssopoulos A, Aletras AJ, Pesintzaki C, Minas A, Karakiulakis G. Expression of matrix metalloproteinases and their endogenous tissue inhibitors in skin lesions from patients with tuberous sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:526-533.
206. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozero V, Sang QX. Identification and characterization of human endometase (matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. *J Biol Chem* 2000;275:20540–20544.
207. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lammer R, Weber BH, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U, Reis A. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1459-63.
208. Pei D. Identification and characterization of the fifth membrane-type matrix metallo-proteinase MT5-MMP. *J Biol Chem* 1999;274:8925- 8932
209. Pei D, Weiss SJ. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3. *Nature* 1995;375:244-247.
210. Péndas AM, Knäuper V, Puente XS, Llano E, Mattei MG, Apte S, Murphy G, López-Otín C. Identification and characterization of a novel human matrix metalloproteinase with unique structural characteristics,

- chromosomal location, and tissue distribution. *J Biol Chem* 1997;272:4281–4286.
211. Plantner JJ, Jiang C, Smine A. Increase in interphotoreceptor matrix gelatinase a (MMP-2) associated with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 1998;67: 637–645.
 212. Psilas KG, Stefaniotou MJ, Aspiotis MB. Pseudoexfoliation syndrome and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69: 664-666
 213. Puska P, Vesti E, Tomita G. Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome A 3-year follow-up study *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999b; 237: 457-462
 214. Prince AM, Ritch P. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1986; 93: 803-807
 215. Puska P, Raitta C. Exfoliation syndrome as a risk factor for optic disc changes innonglaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 501-504
 216. Puska, P. Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or withoutglaucoma. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1994; 72 :290-296
 217. Puska P. The amount of lens exfoliation and chamber-angle pigmentation in exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995 Jun;73(3):226-324
 218. Raitta C, Setala K. Intraocular lens implantation in exfoliation syndrome andcapsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64: 130-133
 219. Raivio I. Number of glaucoma patients in Finland in the year 2010. *Acta Ophthalmol Suppl* 1987; 182:21-23
 220. Rawdanowicz TJ, Hampton AI, Nagase H, Wooley DE, Salamonsen LA. Matrix metalloproteinase production by cultured human endometrial stromal cells: identification of interstitial collagenase, gelatinase-A,

- gelatinase-B and stromelysin-1 and their differential regulation by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;79:530–536.
221. Ramprasad VL, George R, Soumittra N, Sharmila F, Vijaya L, Kumaramanickavel G. Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India. *Mol Vis* 2008; 14:318-22.
 222. Ringvold A, Davanger M. Iris neovascularisation in eyes with pseudoexfoliation. syndrome. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 138.141
 223. Ringvold A. How to judge the efficacy of glaucoma treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 Aug;71(4):573
 224. Ringvold R, Overgaard RG. Increased IgA antibodies to gluten and gliadin in serum of persons with ocular pseudo-exfoliation. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73; 171-172
 225. Ringvold A. Epidemiology of glaucoma in northern Europe. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 26-29
 226. Ringvold A, Blika S, Sandvik L. Pseudo-exfoliation and mortality. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Jun;75(3):255-6
 227. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 371-375
 228. Ritch R, Lippes J, Hu DN, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) in human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: S677-679
 229. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. Proceedings of the First International Think Tank. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:213-7.
 230. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265-315.

231. Ritch R. Perspective on exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2001 Oct;10(5 Suppl 1):S33-5. Review.
232. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 2003 May;22(3):253-75. Review
233. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:845-944
234. Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Dec;18(4):597-609. Review
235. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Aug;82(4):401-4.
236. Ruef J, Moser M, Kübler W, Bode C. Induction of endothelin-1 expression by oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol*. 2001 Nov-Dec;10(6):311-5.
237. Sachdev NH, Di Girolamo N, Nolan TM, McCluskey PJ, Wakefield D, Coroneo MT. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in the human lens: implications for cortical cataract formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Nov;45(11):4075-82.
238. Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R, Chwa M, Huang GH, Ljubimova JY, Rosenberg S, Spirin KS, Stolitenko RB, Adachi W, Kinoshita S, Murphy G, Windsor LJ, Kenney MC, Ljubimov AV. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic corneas: a possible mechanism of basement membrane and integrin alterations. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):723-34.
239. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988 Jan 29;239(4839):487-91

240. Salzmann J, Limb GA, Khaw PT, Gregor ZJ, Webster L, Chignell AH, Charteris DG. Matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1091-1096.
241. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 1988; 184: 48-53
242. Sang QX. Complex role of matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Cell Res* 1998;8:171–177
243. Seland JH, Chylack LT Jr. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrilopathiaepitheliocapsularis). *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1982; 102: 375-379
244. Schlötzer-Schrehardt U, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder . *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1752-1756
245. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:921-937.
246. Schlotzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1117-25.
247. Schlötzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 666-674
248. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1750-1764

249. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res.* 2001 Dec;73(6):765-80.
250. Scorolli L, Scorolli L, Campos EC, Bassein L, Meduri RA. Pseudoexfoliation syndrome: a cohort study on intraoperative complications in cataract surgery. *Ophthalmologica.* 1998;212(4):278-80.
251. Seland JH, Chylack LT Jr. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrillogluthia epitheliocapsularis). *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1982; 102: 375-379
252. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NH. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jun;84(6):654-66.
253. S.F. Ball. Exfoliation syndrome prevalence in the glaucoma population of South Louisiana. *Acta Ophthalmol* 1988; 184:93–98.
254. S.F. Ball, S. Graham, H. Thompson. The racial prevalence and biomicroscopic signs of exfoliative syndrome in the glaucoma population of southern Louisiana. *Glaucoma* 1989; 11:169–175.
255. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10:602-608.
256. Sheridan CM, Occleston NL, Hiscott P, Kon CH, Khaw PT, Grierson I. Matrix metalloproteinases: a role in the contraction of vitreoretinal scar tissue. *Am J Pathol* 2001;159:1555-1566.
257. Shoshani Y, Pe'er J, Doviner V, Frucht-Pery J, Solomon A. Increased expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in pseudophakic corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jun;46(6):1940-7

258. Shimizu K, Kimura Y, Aoki A. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol* 1988; 184: 112-115
259. Silva-Araújo AC, Tavares MA, Cotta JS, Castro-Correia JF. Aqueous outflow system in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993 Mar;231(3):131-5.
260. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:1-14.
261. Skiles JW, Gonella NC, Jeng AY. The design, structure and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem* 2001;8:425-474.
262. Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol*. 1999 Dec;83(12):1376-83.
263. Spadea L, Giuffrè I, Bianco G, Karoune M. [Electro-functional changes in pseudo-exfoliative syndrome]. *J Fr Ophtalmol*. 1997;20(8):599-603
264. Spieser P. Immunoelktrophores der retroretinalen flüssigkeit. *Ophthalmologica* 1964; 147:291-296.
265. Stefaniotou M, Petroutsos G, Psilas K. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 307-309
266. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990 Nov 15;110(5):490-9
267. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992 Dec;110(12):1757-62.

268. Streeten BW, Bookman L, Ritch R, Prince AM, Dark AJ. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the conjunctiva. A relation to elastic fibers and elastosis. *Ophthalmology*. 1987 Nov;94(11):1439-49.
269. Strongin AY, Collier I, Bannikov G, Marmer BL, Grant GA, Goldberg GI. Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease. *J Biol Chem* 1995;270:5331–5338
270. Stuart PM, Pan F, Yin X, Haskova Z, Plambeck S, Ferguson TA. Effect of metalloprotease inhibitors on corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1169-73.
271. Summanen P, Tönjum AM. Exfoliation syndrome among Saudis. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:107-11
272. Sunde OA. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule; a clinical and anatomical study. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1956;(Suppl 45):1-85.
273. Sveinsson O. Fibrilopathy in a pseudophakic eye. Production of fibrils by remnants of the lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 806.813
274. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrilopathy or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol* 1974; 52:596–602.
275. Takada A, Takada Y, Tetsumei U. The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res* 1994;1:1-13.
276. Tarkkanen A, Kivelä T, John G, Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002 Apr;80(2):151-4.
277. Takeutsi A, Kricorian G, Marmor M. Albumin movement out of the subretinal space after experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1298-1305.

278. Tang LJ, Chen XF, Zhu M, Jiang JJ, Lu XB, Du YX, Wang B, Fang CF, Xue YS, Shen WF. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem* 2007; 40:1427-30.
279. Taylor HR. Pseudoexfoliation, an environmental disease? *Br J Ophthalmol*. 1977 Jul;61(7):473-5.
280. Tekeli O, Turacli ME, Egin Y, Akar N, Elhan AH. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2008; 14:1815-8.
281. Terashima M, Akita H, Kanazawa K, Inoue N, Yamada S, Ito K, Matsuda Y, Takai E, Iwai C, Kurogane H, Yoshida Y, Yokoyama M. Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:2717-9.
282. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Becker B, Wax MB. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1997 Apr;6(2):83-9.
283. Tezel G, Tezel TH. The comparative analysis of optic disc damage in exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71: 744-750
284. Thomas R, Nirmalan PK, Krishnaiah S. Pseudoexfoliation in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Apr;46(4):1170-6.
285. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansdottir G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007; 317:1397-400.

286. Titeux M, Pendaries V, Tonasso L, Decha A, Bodemer C, Hovnanian A. A frequent functional SNP in the MMP1 promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 2008; 29:267-76.
287. Tripathy BJ, Geanon JD, Tripathy RC. Distribution of tissue plasminogen activator in human and monkey eyes. *Ophthalmology* 1987;94:1434-1438.
288. Tripathy BJ, Park JK, Tripathy RC. Extracellular release of tissue plasminogen activator is increased with the phagocytotic activity of the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2470-2473.
289. Uria JA, López-Otín C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res* 2000;60:4745–4751.
290. Velasco G, Pendas AM, Fueyo A, Knäuper V, Murphy G, López-Otín C. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. *J Biol Chem* 1999;274:4570–4576.
291. Vincenti MP, White LA, Shroen DJ. Regulating the expression of the gene for matrix metalloproteinase-1 (collagenase): Mechanisms that control enzyme activity, transcription and mRNA stability. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1996;6:391-411.
292. Visse R, Nagase H: Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-839.

293. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillengebietes: Hellblauer Pupillensaumfilz mit Hautchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klin Monatsabl Augenheilkd* 1925; 75:1–12
294. Wallace GR, Whiston RA, Stanford MR, Wells GM, Gearing AJ, Clements JM. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-1101 prevents experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Clin Exp Immunol*. 1999 Dec;118(3):364-70
295. Webster L, Chignell AH, Limb GA. Predominance of MMP-1 and MMP-2 in epiretinal and subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1999;68:91–98.
296. Weller M, Wiedemann P, Moter H, Heimann K. Transferrin and transferrin receptor expression in intraocular proliferative disease. APAAP-immunolabeling of retinal membranes and ELISA for vitreal transferring. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:281-286.
297. Whittaker M, Floyd CD, Brown P, Gearing AJ. Design and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Chem Rev*. 1999;99:2735-2776.
298. White LA, Brinckerhoff CE. Two activator protein-1 elements in the matrix metalloproteinase-1 promoter have different effects on transcription and bind Jun D, c-Fos, and Fra-2. *Matrix Biol* 1995;14:715–725.
299. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5:2145–2154.
300. Wirbelauer C, Anders N, Pham DT, Wollensak J, Laqua H. Intraocular pressure in nonglaucomatous eyes with pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998 Jun;29(6):466-71

301. Woessner JF. The matrix metalloproteinase family. Στο: Parks WC, Mecham RP (Eds.), *Matrix Metalloproteinases*. Academic Press, San Diego, 1998, σελ. 1–13.
302. Wolf C, Gramer E, Muller-Myhsok B, Pasutto F, Gramer G, Wissinger B, Weisschuh N. Lysyl Oxidase-like 1 Gene Polymorphisms in German Patients With Normal Tension Glaucoma, Pigmentary Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *J Glaucoma* 2009.
303. Wong TT, Daniels JT, Crowston JG, Khaw PT. MMP inhibition prevents human lens epithelial cell migration and contraction of the lens capsule. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul;88(7):868-72.
304. Xue ML, Wakefield D, Willcox MD, Lloyd AR, Di Girolamo N, Cole N, Thakur A. Regulation of MMPs and TIMPs by IL-1beta during corneal ulceration and infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May;44(5):2020-5.
305. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992 Apr;70(2):209-13.
306. Yan X, Tezel G, Wax MB, Edward DP. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):666-73.
307. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol* 2000; 19:623-9.
308. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem* 1996; 271:13055-60.

309. Yilmaz A, Tamer L, Ates NA, Yildirim O, Yildirim H, Atik U. Is GST gene polymorphism a risk factor in developing exfoliation syndrome? *Curr Eye Res* 2005; 30:575-81.
310. Zenkel M, Poschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 3742-3752
311. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jun;39(7):1117-24.
312. Zintzaras E, Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies. *J Hum Genet* 2008; 53:1-9.
313. Zintzaras E, Lau J. Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:634-45.
314. Pohjanpelto P, Raina A .Identification of a growth factor produced by human fibroblasts in vitro as putrescine. . *Nat New Biol.* 1972 Feb 23;235(60):247-9.
315. Kreis R, Jung B, Rotman S, Slotboom J, Boesch C. Non-invasive observation of acetyl-group buffering by ¹H-MR spectroscopy in exercising human muscle. *NMR Biomed.* 1999 Nov;12(7):471-6.
316. Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications.* 2006 Sep-Oct;20(5):329-35.
317. Zhang Y, So MK, Rao J. Protease-modulated cellular uptake of quantum dots. *Nano Lett* 2006 Sep;6(9):1988-92.

318. Yang YN, Bauer D, Wasmuth S, Steuhl KP, Heiligenhaus A Matrix metalloproteinases (MMP-2 and 9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1 and 2) during the course of experimental necrotizing herpetic keratitis..Exp Eye Res. 2003 Aug;77(2):227-37
319. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol.2002;86:238-242.
320. Copin B, Brézin AP, Valtot F, Dascotte JC, Béchetoille A, Garchon HJ. Apolipoprotein E-Promoter Single-Nucleotide Polymorphisms Affect the Phenotype of Primary Open-Angle Glaucoma and Demonstrate Interaction with the Myocilin Gene. Am J Hum Genet. 2002;70:1575- 1581.
321. Wiggs JL, Allingham RR, Hossain A, Kern J, Auguste J, DelBono EA, Broome B, Graham FL, Hauser M, Pericak-Vance M, Haines JL. Genomewide scan for adult onset primary open angle glaucoma. Hum Mol Genet.2000;9:1109-1117.
322. Challa P, Schmidt S, Liu Y, et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. Mol Vis 2008;14:146–149.
323. Ramprasad VL, George R, Soumitra N, et al. Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India. Mol Vis 2008;14:318–322
324. Fuse N, Miyazawa A, Nakazawa T, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. Mol Vis 2008;14:1338–1343.1343
325. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. Hum Mol Genet. 2007

326. Liu Y, Schmidt S, Qin X, et al. Lack of association between LOXL1 variants and primary open-angle glaucoma in three different populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3465–3468
327. Rao KN, Ritch R, Dorairaj SK, et al. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma-associated LOXL1 variations are not involved in pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:1254–1262.
328. Chakrabarti S, Rao KN, Kaur I, et al. The LOXL1 gene variations are not associated with primary open-angle and primary angle-closure glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2343–2347.
329. Joachim SC, Wuenschig D. IgG antibody patterns in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2007;13:1573-9
330. Muhammad Imran Khan, Shazia Micheal, Noreen Rana. Association of TNFa G-308A with pseudoexfoliation glaucoma in Pakistan population. *Mol Vis* 2009; 15:2861-2867
331. Eaton DL, Bammler TK. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci*. 1999;49:156–164
332. Nishioka Y., Kobayashi K., Sagae S., Ishioka S., Kudo R. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter in endometrial carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:612-615
333. Rutter JL, Mitchell TI., Buttice G., Brinckerhoff CE. A single nucleotide polymorphism in the MMP-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res* 1998; 58:5321-5325
334. Kanamori Y, Matsushima M., Minaguchi T., Nakamura Y. Correlation between expression of the MMP-1 gene in ovarian cancers and an

- insertion/deletion polymorphism in its promoter region. *Cancer Res* 1999;59:4225-4227
335. Zhu Y, Spitz MR, Lei L, Mills GB, Wu X. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. *Cancer Res.* 2001; Nov 1;61(21):7825-9.
 336. Shohami E., Ginis I. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999; 10:119-30
 337. Yuan L., Neufeld AH. TNF α : a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia* 2000;32:42-50
 338. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10:411-52.
 339. Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res* 2000; 86:1259-65.
 340. Ho SL, Dogar GF, Wang J, Crean J, Wu QD, Oliver N, Weitz S, Murray A, Cleary PE, O'Brien C. Elevated aqueous humour tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:169-73.
 341. Rönkkö S, Rekonen P, Kaarniranta K, Puustjärvi T, Teräsvirta M, Uusitalo H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:697-704.